T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KOAH ATAK VE STABİL DÖNEM HASTALARINDA TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİZLİĞİ, ATAK BELİRTECİ OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek YAVUZ

EĞİTİM GÖREVLİSİ

Uzm. Dr. Hatice TÜRKER

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Sümeyye Alparslan BEKİR

İSTANBUL 2017

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan rahmetli annem Emine Yavuz'a ve kıymetli babam Şükrü Yavuz'a ithafen…

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, mütevaziliği, disiplini, hasta yaklaşımı, iş etiği ile bize her zaman örnek olan değerli hocam, Eğitim Görevlisi Sayın Uzm. Dr.Hatice Türker'e,

Tezimin oluşmasında değerli katkıları için hocam Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Tülin Kuyucu'ya,

Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Zuhal Karakurt'a, eğitimime olan katkıları için değerli Eğitim Görevlisi hocalarım Dr. Fatma Armağan Hazar, Doç. Dr. Dilek Ernam, Prof. Dr. Ali Metin Görgüner, Doç. Dr. M. Esen Akkaya, Doç. Dr. Sibel Arınç, Doç. Dr. Nalan Adıgüzel, Doç. Dr. Gökay Güngör, Prof. Dr. İrfan Yalçınkaya, Doç. Dr. İsmet Bulut'a,

Tez çalışmamı birlikte yürüttüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Sümeyye Alparslan Bekir'e, birlikte çalıştığım Uzm. Dr. İpek Erdem, Uzm. Dr. Canan Öneş, Uzm. Dr. Selahattin Öztaş, Uzm. Dr. Özlem Saniye İçmeli, Uzm. Dr. Baran Gündoğuş, Uzm. Dr. Özlem Soğukpınar, Yrd. Doç. Dr. Murat Yalçınsoy, Uzm. Dr. Murat Kavas, Doç. Dr. Aylin Babalık, Uzm. Dr. Erol Aktürk, Doç. Dr. Özlem Yazıcıoğlu Moçin, Doç. Dr. Huriye Berk Takır, Doç. Dr. Cüneyt Saltürk, Uzm. Dr. Feyza Kargın, Uzm. Dr. Eylem Acartürk Tunçal, Uzm. Dr. Nezihe Çiftaslan Gökşenoğlu, Uzm. Dr.Özlem Oruç'a,

Numunelerimizin çalışılmasında ve sonuçlanmasında desteklerini esirgemeyen, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biokimya ABD öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Özcan Erel ve Yrd. Doç. Dr Salim Neşelioğlu'na, Ast. Dr. Almila Şenat Aydın'a,

Tezimin yazım aşamasındaki desteklerinden ötürü minettar olduğum arkadaşım Uzm. Kimyager Tuğba Uysal, Ast. Dr. Deniz Uysal, Uzm. Dr. Hülya Özdemir Leylek, Uzm. Dr. Sibel Buluç Bulğen ve Göğüs Kliniği servis sekreteri Filiz Cebeci'ye, Seçkin Esen başta olmak üzere bütün biokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve hastane personeline,

Her zaman destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkürler

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
KISALTMALAR ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1.KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) 2
2.1.1.Tanım 2
2.1.2.Ayırıcı tanı 2
2.1.3.Epidemiyoloji 4
2.1.3.1.Mortalite ve morbidite 4
2.1.3.2.Prevelans 5
2.1.4.Risk faktörleri 5
2.1.4.1.Sigara ve KOAH 6
2.1.4.2.Meslek 7
2.1.4.3.Kalıtsal α-1 antitripsin eksikliği 7
2.1.4.4.Olası risk faktörleri 8
2.1.4.5.Pasif sigara içimi 8
2.1.4.6.Cinsiyet 9
2.1.4.7.Solunum Sistemi Enfeksiyonları 9
2.1.4.8.Atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı (BHR), astım 9
2.1.4.9.Beslenme 9
2.1.5.Prognoz 10
2.1.6.Patoloji 11
2.1.6.1.Santral hava yolları 11
2.1.6.2 Periferik hava yolları 12
2.1.6.3.Akciğer parankimi 12
2.1.6.4.Pulmoner vasküler değişiklikler 13
2.1.7.Patogenez 13
2.1.7.1.Kronik inflamasyon 13

2.1.7.2.Proteaz- antiproteaz dengesizliği 15
2.1.7.3.Oksidan-antioksidan dengesizliği 16
2.1.8.KOAH fizyopatolojisi 16
2.1.8.1.Akciğerlerde solunum yolu fonksiyon değişiklikleri 18
2.1.8.2.KOAH olgularında volumler ve kompliyans değişikliği 18
2.1.8.3.Akcigerlerde gaz değişim anormallikleri 19
2.1.8.4.Akciğer sirkülasyonunda değişiklikler 20
2.1.8.5.Kardiak ve böbrek fonksiyon değişiklikleri, ödem 20
2.1.8.6.KOAH'ta solunum kas fonksiyonları 21
2.1.8.7.KOAH'ta egzersiz kapasitesi ve fiziksel aktivite 21
2.1.8.8.KOAH olgularında solunum merkezinin kontrolü 21
2.1.8.9.KOAH uyku ilişkisi 22
2.1.9.KOAH'ta klinik 22
2.1.9.1.Semptomlar 22
2.1.9.2.Fizik muayene 23
2.1.10.KOAH'ta solunum fonksiyon testleri 23
2.1.11.KOAH'ta akut atak 25
2.1.11.1.KOAH akut atak tanımı ve atak değerlendirmesi 25
2.1.11.2.KOAH atak fizyopatolojisi 27
2.1.11.3.KOAH atağının değerlendirilmesi 28
2.1.11.4.KOAH atak tedavisi 28
2.2.TİYOL (-SH) / DİSÜLFİT (-S-S) DENGESİ 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1.Gereçler 33
3.2.Hastalar 33
3.3.Tanımlar 34
3.4.Solunum fonksiyon testleri 34
3.5.Laboratuvar bulguları 34
3.6.Akciğer grafisi 34
3.7.Verilerin kayıt edilmesi 35
3.8.Etik kurul onayı 35
3.9.İstatistiksel analiz 35
4. BULGULAR 36

5.TARTIŞMA 49
6.ÖZET 54
7.SUMMARY 56
8.KAYNAKLAR 58

KISALTMALAR

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

GOLD: Global obstructive lung disease

AKOS: Astım-KOAH ortak sendromu

DSÖ:Dünya sağlık örgütü

KHY:Küresel hastalık yükü

AAT: Konjenital α-1 antitripsin

FEV1:1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi

FVC: Fonksiyonel vital kapasite

TLC: Total akciğer kapasitesi

FRC: Fonksiyonel rezidual kapasite

RV: Rezidual volum

VC: Vital kapasite

NH_3: Amonyak

SO_2: Kükürt dioksit

NO_2: Nitrojen dioksit

O3: Ozon

KVS: Kardiyovasküler sistem

BHR: Bronş hiperreaktivitesi

VA/Q: Ventilasyon / perfüzyon oranı

VKİ:Vücut kitle indeksi

FFM: Yağsız vücut kitlesi

USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi

mMRC: Modifiye British Medical Research Council

BAL: Bronko alveoler lavaj

ECP: Eozinofilik katyonik protein

ECM: Ekstraselüler matriks

MMP: Matriks metalloproteinaz

NE:Nötrofil elastaz

TIMP:MMP'nin doku inhibitörleri

SLPI: Sekretuar lökoproteaz inhibitörleri

ROS: Reaktif oksijen ürünleri

PEEP: Ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basınç

Raw: Havayolu direnci

$PaCO_2$: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı

PaO_2: Parsiyel arteryel oksijen basıncı

P (A-a) O_2: Alveolo-arteriyel oksijen gradienti

SaO_2: Oksijen saturasyonu

AKG: Arter kan gazı

PGI_2: Prostasiklin

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

DM: Diabetus mellitus

PAB: Pulmoner arter basıncı

PHT: Pulmoner hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

HT: Hipertansiyon

HL: Hiperlipidemi

KBH: Kronik böbrek hastalığı

NEP:Nötral endopepetidaz

CAT:KOAH değerlendirme testi

SABA:Kısa etkili beta agonist

LABA: Uzun etkili beta agonist

LAMA: Uzun etkili antikolinerjik

İKS:İnhaler kortikosteroid

ÖDİ:Ölçülü doz inhaler

NIMV: Non invaziv mekanik ventilasyon

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

CRP:C reaktif protein

EKG: Elektrokardiyogram

SFT: Solunum fonksiyon testi

EKO: Ekokardiografi

TTD:Türk Toraks Derneği

WBC:Lökosit sayımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kronik bronşit, amfizem ve astım hastalarına ait alt grupları gösteren Venn Şeması

Şekil 2:KOAH ‘ta hücresel mekanizmalar

Şekil 3:KOAH’ta proteaz-antiproteaz dengesi bozukluğu

Şekil 4:KOAH’ta fizyopatolojik değişimler

Şekil 5:KOAH şiddeti birleşik değerlendirme tablosu

Şekil 6: Disülfür oluşum tepkimesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1:KOAH ile astım arasındaki farklar
Tablo 2:KOAH'ta risk faktörleri
Tablo 3:AAT incelenmesi gereken durumlar
Tablo 4:KOAH'ta prognostik öneme sahip parametreler
Tablo 5:GOLD 2017 rehberinde tanımlanan spirometrik derecelendirme
Tablo 6:KOAH atak nedenleri
Tablo 7:KOAH alevlenmesinde hastaneye yatırma kriterleri
Tablo 8:KOAH alevlenmesinde yoğun bakım ünitesine yatırma kriterleri
Tablo 9: Sosyo-demografik özellikler (Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test)
Tablo 10: Yaş ve sigara bulguları (Bağımsız örnekler t testi)
Tablo 11:SFT bulguları (Bağımsız örnekler t testi)
Tablo 12: Tedavi bulguları (Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test)
Tablo 13:KOAH yılı ve sedimentasyon ortalamaları
Tablo 14:PA grafi ve balgam bulguları
Tablo 15: Ek hastalık bulguları (Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test)
Tablo 16:KOAH stabil ve atak dönemindeki hastaların WBC ve CRP ölçümlerinin farkı
Tablo 17:Gönüllü grup ve KOAH stabil dönemindeki hastaların tiyol ve disülfit ölçümlerinin farkı
Tablo 18:Gönüllü grup ile KOAH hastalarının atak dönemindeki tiyol ve disülfit ölçümleri arasındaki farkı
Tablo 19:KOAH hastalarının stabil dönemleriyle atak dönemleri arasındaki tiyol ve disülfit ölçümlerinin farkı
Tablo 1:KOAH grubunda korelasyon anali

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tüm dünyada en sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir.Hastalığın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük oldukça ileri boyuttadır.

KOAH etyopatogenezinde rol oynayan mekanizmalardan biri de oksidan-antioksidan dengesizliğidir.Oksidanlar, proteazlar, inflamatuvar hücreler ve çeşitli mediyatörlerle tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve koruyucu tamir mekanizmaları olan antiproteaz ve antioksidan sistemlerinin pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olmaması durumu, KOAH gelişimine yol açar.

Oksidatif stres koşullarında, reaktif oksijen ürünlerinin bulunduğu ortamda tiyollerdeki sistein rezidüleri, oksidasyon reaksiyonuna girerek, disülfit bağı (-S-S) şeklini alırlar.Bu şekillenmiş disülfit bağları tekrar tiyol gruplarına redükte olabilir.Böylece dinamik tiyol-disülfit homeostazı sürdürülür ve bu denge yaşamsal bir öneme sahiptir.Oksidatif stresle bu denge disülfit lehine kayar, vücudun ana antioksidan tamponları olan tiyoller serumda azalır.

Bu çalışmamızda bir oksidatif stres parametresi olan dinamik tiyol-disülfit dengesi ile KOAH ilişkisini, atak dönemi ile atak dışı stabil KOAH'lı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunup bulunmadığını ve atak belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

2.1.1.Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının (KOAH) günümüzde en yaygın kullanılan tanımlaması, Global Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından önerilen tanımlamadır.En son güncellenen GOLD 2017 rehberinde KOAH, genellikle zararlı gaz ve partiküllere maruziyete bağlı, havayolu ve/veya alvoler anormalliklerin yol açtığı, persistan solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlanmıştır.Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur.

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim harabiyeti (amfizem) birlikte yol açar, ancak bu iki bileşenin görece katkısı kişiden kişiye değişir.Kronik inflamasyon yapısal değişikliklere yol açarken, küçük hava yollarının daralması ve parankim yıkılması akciğerin elastik recoilinin azalmasına neden olur.

KOAH daha önceki birçok tanımlamada 'kronik bronşit ve amfizemin birlikte gözlendiği hava akımı obstrüksiyonu' olarak tanımlanmıştır.Kronik bronşit birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma olarak tanımlanır.Bu durum başka bir akciğer hastalığına bağlı olmamalıdır. Amfizemin tanımı ise anatomik olarak yapılmaktadır.Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, anormal ve kalıcı olarak genişlemesidir, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı vardır (1).

2.1.2.Ayırıcı tanı

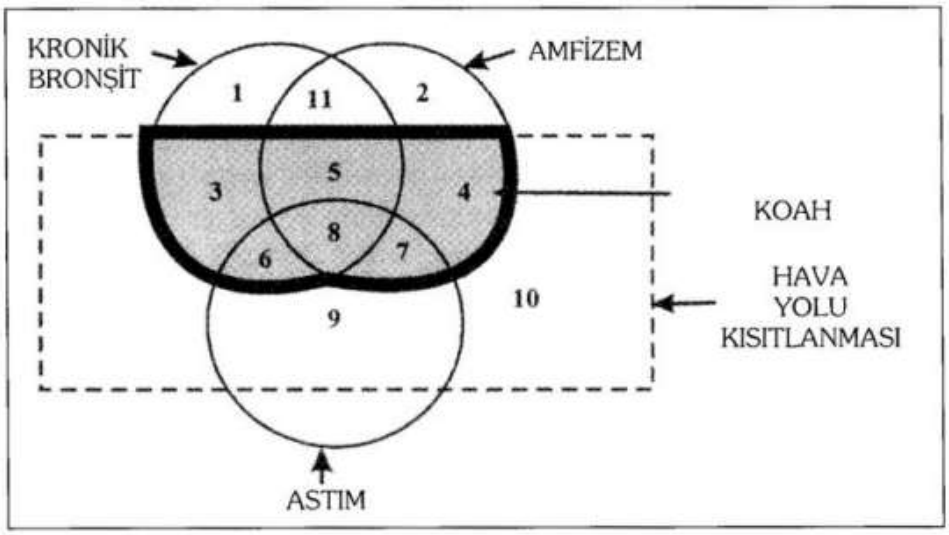
KOAH'ın ayırıcı tanısında hava akımı kısıtlılığı ile seyreden hastalıklar yer almakta ve bu hastalıkların başında astım gelmektedir.Bu hastalıklarda klinik ve işlevsel özelliklerin varlığı, ayırıcı tanıda bize yardımcı olmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1.KOAH ile astım arasındaki farklar

ÖZELLİKLER	KOAH	ASTIM
Klinik		
Genç yaşta başlangıç	-	++
Ani baslangıç	-	++
Sigara öyküsü (aktif/ exsmoker)	+++	+
Atopi	+	++
Eozinofili (Total IgE artışı)	+	++
Tekrarlayan nefes darlığı, wheezing	+	++
Nazal semptomlar	-	++
Başlıca anormallikler		
Havayolu hiperreaktivitesi	++	+++
Reversibilite (erken ve/veya geç)	-	++
Parankim harabiyeti	++	-
Difüzyon kapasitesinde azalma	++	-
(-) Hemen hiç yok, (+) bazen var, (++) genellikle var, (+++) hemen daima var		

Sigara içme öyküsünün varlığı, radyolojik olarak amfizem varlığı, difüzyon kapasitesinde azalma ve kronik hipoksemi KOAH tanısını desteklerken, atopi öyküsü ve reversibilite varlığı astım tanısı lehine bulgular olarak değerlendirilmektedir.Yine de hem astım hem de KOAH bulgularını taşıyan bir grup hastada (AKOS) ayırıcı tanı zor olabilmektedir.

Kronik bronşit, amfizem, astım ve hava akımı kısıtlanması arasındaki ilişki Venn Şeması ile ortaya konulmuştur (Şekil 1) (2).Havayolu obstrüksiyonunun tamamen geri dönüşümlü olduğu astım hastaları (alan 9) KOAH'lı olarak kabul edilemez.Obstrüksiyonun geri dönüşümsüz olduğu astım hastalarını, havayollarında hiperaktivite ile birlikte kısmen geri dönüşümlü obstrüksiyon bulunan kronik bronşit ve amfizem hastalarından ayırt etmek güçtür (alan 6, 7 ve 8).Havayolu obstruksiyonuna sahip kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte bulunur. Alan 5 ve bazı olgularda bu iki hastalığa astım da eşlik eder (alan 8).



Şekil 1.Kronik bronşit, amfizem ve astım hastalarına ait alt grupları gösteren Venn Şeması

Sigara dumanı gibi kronik bazı irritanlara maruz kalan astımlı kişilerde (alan 6) kronik bronşitin özelliği olan prodüktif öksürük gelişebilir.Havayollarında obstrüksiyon bulunmayan ve/veya amfizem hastaları (alan 1, 2 ve 11) KOAH'lı olarak değerlendirilemez.Bronşektazi, kistik fibrozis veya obliteratif bronşiolit gibi özgül etyoloji ve patolojiye sahip hastalıklara bağlı olan havayolu obstrüksiyonu bulunan olgular (alan 10) KOAH tanımının dışında kalmaktadır.Benzer şekilde bisinozis, lenfanjioleiomyomatozis, hipogamaglobülinemi gibi bazı interstisyel akciğer hastalıkları da, kronik hava akımı kısıtlılığına sebep olabilirler, ancak KOAH kapsamına alınmazlar (2,3).

2.1.3.Epidemiyoloji

2.1.3.1.Mortalite ve morbidite

KOAH, tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.Küresel Hastalık Yükü (KHY) çalışması verilerine göre (2015), KOAH yılda 3 milyon ölüme neden olmaktadır.Günümüzde tüm dünyada 3.ölüm nedeni haline gelen KOAH, tüm ölümlerin de %5'inden sorumludur (4).Ayrıca yüksek ölüm hızlarına, erken mortaliteye ve sağlık sistemine ciddi maliyet getirisine neden olur.

KOAH, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kronik mortalite ve nedenleri arasında, 4. sırada yer almaktadır.Yine ABD'de en yaygın görülen 1966-1995 yılları arasında önde gelen

ölüm nedenlerinden koroner kalp hastalığı ve inmelerde yaşa göre düzeltilmiş ölüm oranları sırasıyla %45 ve %48 azalırken, KOAH' da %71 artış olduğu bildirilmiştir (5).Ülkemizde mortalite nedenlerine bakıldığında, solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerin, tüm ölümlerin %10 'nu oluşturduğu ve 3.sırada yer aldığı görülmektedir (6).

KOAH'ın mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artış beklenmekte olup, Dünya Bankası ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir araştırmada, KOAH 1990'da tüm dünyada en sık 6. ölüm nedeniyken, 2020'de 3.sıraya yükselmesi beklenmektedir (7).

2.1.3.2.Prevalans

On iki ülkede yapılan BOLD çalışmasında, 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının, sabit oran ölçütü (post bronkodilatör $FEV_1/FVC<\%70$) kullanıldığında %25'lere ulaştığı, GOLD evre II ölçütü (postbronkodilatör FEV1/FVC<%70 ve FEV1 beklenenin <%80'i) kullanıldığında ise bu oranın %10,1 (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8.5) olduğu gösterilmiştir (8).

Gelişmekte olan ülkelerde KOAH prevalansı, sigara içme yaygınlığının artmasına ve özellikle şiddetli enfeksiyonların azalmasından dolayı diğer ölüm hızlarının düşmesine bağlı olarak belirgin şekilde artmaktadır.

Ülkemizde, Aralık 2003–Ocak 2004 yıllarında Adana'da yapılan BOLD çalışmasında, 40 yaş üstü nüfustaki KOAH prevalansının %20 civarında olduğunu gösterilmiştir (9).

2.1.4.Risk faktörleri

KOAH birden çok risk faktörünün etkileşmesi ile ortaya çıkar. KOAH gelişimine neden olan risk faktörleri kişisel ve çevresel etkenleri içerir.Hastalığın gelişmesinde en önemli risk faktörü sigara içimidir.Ayrıca hava kirliliği, pasif sigara içiciliği, sosyoekonomik faktörler, viral enfeksiyonlar, yaş, cinsiyet, alkol, ailevi/genetik faktörler ve havayolu aşırı duyarlılığı diğer risk faktörleridir (10,11).

Sigara içiminin, KOAH'ın en önemli risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, tek risk faktörü değildir.Sigara içenlerin hepsinde KOAH gelişmemektedir ve yine sigara içmeyenlerde kronik havayolu kısıtlılığı gelişebilmektedir (12).

Sigara dışında KOAH gelişiminde genetik faktörler de etkilidir.En iyi bilinen genetik faktör, alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir.AAT, serin proteazların dolaşımdaki önemli inhibitörü olan bir antiproteazdır (13).KOAH'ta üzerinde çalışılan başlıca genler: proteaz ve antiproteaz

dengesini düzenleyen genlerdir.Bunlar AAT, alfa1- antikimotripsin, alfa2-makroglobulin, serpine2, matriks matalloproteinaz (MMP), sekretuar lökosit proteinaz inhibitör (SLPI), ADAM33 ve proteaz aktive edici reseptör-2'dir.

Sigara dışında hastalığın gelişiminden sorumlu faktörler, 'kişisel faktörler' ve 'çevresel faktörler' olarak gruplandırılabilir (Tablo 2).

Tablo 2.KOAH'ta risk faktörleri

Çevresel faktörler	**Kişisel faktörler**
Sigara içimi • Aktif, pasif ve annenin sigara içiciliği	α-1antitripsin eksikliği
	Genetik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Aile öyküsü
Hava kirliliği • Dış ortam, iç ortam	Etnik faktörler
	Yaş
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Havayolu aşırı duyarlılığı
Diyetle ilgili faktörler • Yüksek tuzlu diyet • Antioksidan vitamin azlığı • Doymamış yağ asitlerinin azlığı	Atopi
	Düşük doğum ağırlığı
	Semptomlar (Aşırı mukus yapımı vb.)
Enfeksiyonlar	

2.1.4.1.Sigara ve KOAH

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörünün sigara içimi olduğunu biliyoruz.Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranda sigara içimi sorumlu tutulmaktadır.KOAH gelişme riskinin sigara içen kişilerde, içmeyenlere oranla 9,7-30 kat arttığı gösterilmiştir. Sigara içen erkeklerdeki yıllık FEV_1 düşüşü 45-90 ml/yıl iken, sigara içmeyenlerde 30 ml/yıl'dır. Sigarayı bırakmak, akciğer fonksiyonlarındaki azalma hızını yavaşlatmaktadır.Sigaranın bırakılması halinde, akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV_1'deki yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir.Sigarayı

bırakanlarda birinci ve beşinci yıllar arası FEV_1'deki azalma hızı 31±48 ml/yıl iken, içmeyi sürdürenlerde kaybın 62±55 ml/yıl olduğu izlenmiştir (14-16).

2.1.4.2. Meslek

KOAH sigara içmeyen populasyon arasında da yaygın görülen bir hastalıktır.Mesleki toz, duman ve gazlara maruziyet, KOAH gelişimi için bir risk faktörüdür.KOAH gelişme riski yüksek olan meslekler arasında, maden işçiliği (silika, kömür ve kadmiyum gibi), inşaat ve metal işçiliği, demir-çelik üretimi, ulaşım sektörü, çimento ve odun/kağıt üretiminde çalışma, tahıl, deri ve tekstil işçiliği gelmektedir. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır (17).

İrritan gazlar arasında NH_3, NO_2, SO_2, O_3, fosgen ve klorinde, orta derecede bir bronş aşırı duyarlılığı oluşmaktadır.Epidemiyolojik verilere göre KOAH'lıların %19 unda, iş yerinde maruz kalınan zararlı gaz ve partiküllerin KOAH'a neden olduğu görülmüştür (18,19).

2.1.4.3.Kalıtsal α-1 antitripsin eksikliği

KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü AAT eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür.Sigara içimi eşlik ettiği takdirde, AAT eksikliği panlobuler amfizem gelişme riskini arttırmaktadır.

Konjenital AAT enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişimi ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır.Proteaz inhibitörü olarak da bilinen AAT, karaciğerde üretilen bir serum proteinidir.Normalde akciğerlerde bulunur, başlıca görevi nötrofil elastazı inhibe etmektir. AAT'nin normal serum düzeyleri 150-350 mg/dl'dir (20-22).

AAT enzim eksikliği tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve Pi tiplendirmesiyle doğrulanır.Bu testlerin yapılması gereken durumlar tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. AAT incelenmesi gereken durumlar (23).

KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmiş olması
Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı
Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığı
Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım

2.1.4.4.Olası risk faktörleri

İyi havalandırılmayan evlerde, iyi yanmayan sobalar ya da açık ateşte yakılan odun, kömür, tezek (hayvan gübresi), bitki köklerinden kaynaklanan çok yüksek düzeyde iç ortam hava kirliliği gelişebilir.Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi ısınmak ve/veya yemek pişirmek için kömür veya tezek kullanmaktadır.Mevcut kanıtlar, biyomass yakıt veya kömürden kaynaklı iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır.

Tüm dünyada, KOAH'lıların %20'sinde hastalık nedeninin, iç ortam hava kirliliği olduğu tahmin edilmektedir.Aynı zamanda yüksek düzeydeki hava kirliliğinin KVS hastaları ve akciğer hastaları için zararlı olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde egsoz gazının yol açtığı hava kirliliği de solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili bulunmuştur (24-26).

2.1.4.5.Pasif sigara maruziyeti

Pasif sigara dumanına maruziyetin etkileri, prenatal ve/veya postnatal dönemde ortaya çıkabilir.Yapılan çalışmalarda ebeveynleri sigara içen çocuklarda ve çevresel tütün dumanına maruz kalan yetişkinlerde, solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir.Sigara kullanmayan kişilerin, çocukluk ve erişkin yaş döneminde pasif olarak sigara dumanına maruz kalma süresi ve yoğunluğu ile KOAH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (27).

2.1.4.6.Cinsiyet

Yakın zamana kadar KOAH'ın daha çok erkekleri etkileyen bir hastalık olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar kadınların sigara içme alışkanlığının artmasına paralel olarak mortalite sonuçlarının her iki cins arasında eşitlendiğini ortaya koymuştur.Yapılan son çalışmalarda sigaranın, akciğer fonksiyonlarına olan zararlı etkilerinin, kadın hastalarda daha fazla ortaya çıktığı görülmüştür.KOAH'lı kadınların erkeklere göre daha fazla nefes darlığı şikayeti olduğu, buna karşın daha az oranda öksürük ve balgam ifade ettikleri de yapılan çalışmalarda saptanmıştır (28,29).

2.1.4.7.Solunum sistemi enfeksiyonları

Çocukluk döneminde geçirilen solunum sistemi enfeksiyonları, erişkin dönemde, akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olmakta ve solunumsal semptomlara yol açmaktadır (30).Enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinde rol oynarken, hastalık gelişmesindeki etkileri çok net değildir.Öncesinde tüberküloz geçiren kişilerin %26-68'inde hava akımı kısıtlılığı geliştiği, tüberkülozda bu riskin 2-6 kat arttığı bildirilmiştir (31,32).Tüberküloz, hem KOAH'ın ayırıcı tanısında değerlendirilmeli, hem de bir komorbidite olarak rol oynadığı hatırda tutulmalıdır.

2.1.4.8.Atopi, havayolu aşırı duyarlılığı (BHR), astım

Akciğer sağlığı çalışmasında, erken dönemde hava yolu obstrüksiyonuna sahip sigara içen bireyler arasında BHR insidansı yüksek saptanmıştır (erkek sigara içicilerinde %59, kadın sigara içicilerinde %85).Çalışmalar, BHR ile KOAH gelişimi arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir.Fakat bu ilişkinin temeli henüz net olarak bilinmemektedir. Akciğer gelişmesinin paternini inceleyen bir başka çalışma, astım hastası olup büyüyen çocuklarda spirometrideki %11 oranında azalmanın, erken erişkin dönemde yapılan KOAH'ın spirometrik sınıflaması ile örtüştüğünü ortaya koymuştur (33,34).

2.1.4.9.Beslenme

Yapılan bazı çalışmalarda, diyetle alınan antioksidan vitaminlerin (Vitamin A,C,E), magnezyumun ve doymamış yağ asitlerinin, KOAH'a karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür.Ayrıca fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Malnutrisyon ve kilo kaybı, solunum kas gücünü ve kas

kütlesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya, morbiditede artışa neden olur.Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan erkek hastalarda KOAH gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (35).

2.1.5.Prognoz

KOAH progresif bir hastalıktır, fakat doğal seyri değişkendir.Hastalar arasında benzerlik olmayabilir.Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi (örneğin sigara içiminin devamı gibi) VKİ, egzersiz kapasitesi, eşlik eden komorbiditeler ve alevlenmeler, prognoz üzerine etkili durumlardır (36,37).

Solunum fonksiyon testleri, KOAH'ın tanısında olduğu kadar, prognozun tayininde de önemli rol oynar.KOAH seyrinde yıllık FEV_1 azalması önemlidir.Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV_1, 35 yaşından sonra her yıl yaklaşık 25-30 ml kadar azalır.Bu azalma sigara içenlerde daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye ulaşabilmektedir.Bu duyarlı kişileri, KOAH gelişmeden önce belirleyecek bir test yoktur (38).Sigarayı bırakmak, FEV_1'deki azalma hızını yavaşlatır ve hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerde bulunan değerlere ulaşmasına yol açar.Aynı zamanda sigarayı bırakan KOAH'lılarda mortalitenin de azaldığı gösterilmiştir.Bu yüzden sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

Hastalığın seyrinde günlük gözlenen normal değişikliklerin ötesinde akut olarak gelişen, ilaç değişikliğine yol açan ve hastanın stabil durumunda bir kötüleşme olarak tanımlanan, alevlenmeler solunum fonksiyonları düşük olanlarda daha sıktır.Genç yaş, mental durum ve kan basıncının iyi olması, hastalık öncesi yaşam kalitesinin iyi olması, kalp hızının yüksek, kreatin, lökosit ve plazma glukozunun düşük olması, düzenli ve dengeli beslenme, sigaranın bırakılması, kapsamlı bir rehabilitasyon programı, prognozu olumlu yönde etkilemektedir.Prognoz, KOAH'ın sağ ventrikül üzerindeki etkileri ile de yakından ilişkilidir. Pulmoner arter basıncı <20 mmHg olan hastalarda, ortalama 5 yıllık sürvi %70 lerde iken, bu değer >20 mmHg olan olgularda %50'den az olmaktadır.

Ağır havayolu obstrüksiyonu, hipoksi, hiperkarbinin varlığı, kötü prognoz göstergesidir.Bu hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon(NIMV) tedavisi yararlıdır.

FEV_1'i beklenenin %50'sinin altında olanlarda prognoz kötüdür. FEV_1 değeri, 1 litrenin altında olanlarda, ciddi nefes darlığı nedeniyle günlük aktiviteleri kısıtlanır, iş gücü kayıpları gelişir. Bu hastalarda 1 yıl içinde saptanan mortalite yaklaşık %50'dir (38-40).
KOAH'taki prognostik öneme sahip parametreler tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler

- FEV_1
- Alevlenme sayısı ve şiddeti
- İleri yaş
- Hastane yatış sıklığı
- Arteriyel kan gazları
- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- Komorbiditeler
- Uzun süreli oksijen tedavisi
- İnspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi
- MMRC dispne ölçeği
- BODE indeksi ((VKİ- FEV_1- MMRC- 6DYT)
- Pulmoner hipertansiyon
- Maksimal oksijen tüketimi
- Yaşam kalitesi
- Oral kortikosteroid kullanımı
- Egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi, artan hızda mekik yürüme testi)

2.1.6.Patoloji

KOAH'ın havayolları ve akciğer parenkiminin kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğunu biliyoruz.KOAH'daki patolojik değişiklikler karakteristik olarak, havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılara ait patolojik değişikliklerdir (41).

2.1.6.1.Santral havayolları

KOAH hastalarında, santral havayollarındaki submukozal müköz bezlerde hipertrofi, bronş duvarında kalınlaşma, düz kas hiperplazisi, kıkırdak yapıda atrofi, inflamasyon ve epitel tabakaya ait değişiklikler (atrofi, fokal skuamöz metaplazi, goblet hücrelerinde artış, silialı silindirik epitel hücre sayısında ve ortalama sili uzunluğunda azalma) meydana gelmektedir (42,43).

Epitel yüzeyini kaplayan, değişen kalınlıkta mukus tabakası mevcuttur.Kronik bronşitte izlenen mukus sekresyon artışının sebebi, subepitelyal müköz bezlerdeki hiperlazidir.Bu hiperplazi, bronş duvarında kalınlaşmaya sebep olurken, seröz hücrelerde önemli bir değişiklik izlenmez.Müköz bezlerin sayı ve sıklığı artarken, aynı zamanda lümeni de genişler. Kronik bronşitte, bronş duvarı kalınlığının artışı Reid indeksi ile ifade edilmiştir.Bu indeks hesaplamasında, serö-müköz bezlerin kalınlığının bronşiyal duvar kalınlığına, oranlanması kullanılır.Normal değeri 0,4 ve daha küçüktür.Kronik bronşitte Reid indeksinin 0,5 ya da daha fazla olacağı belirtilmekte iken, bir çalışmada kronik bronşitli önemli bir grup hastada Reid indeksi 0,36 ile 0,55 arasında saptanmıştır (44).

Kronik bronşitte, bronş duvarındaki infiltrasyonu oluşturan hücreler kronik dönemde mononükleer hücreler olup, çoğunlukla lenfosit, plasmosit ve histiyositlerdir.Arada az sayıda nötrofil ve eozinofil hücreleri bulunabilir.Lenfositik hücrelerin büyük çoğunluğu CD8+T hücreleridir (45).

2.1.6.2.Periferik havayolları

Periferik havayolları, çapı 2 mm ve daha küçük olan bronş ve bronşiyolleri kapsar.KOAH hastalarında, periferik havayollarında, lümenin mukus tıkaçlarla tıkanması, bronş duvarında inflamasyon, goblet hücre metaplazisi, düz kas hipertrofisi, bronşiyol ve alveol tutamakların kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülme, fibrozis başlıca izlenen histopatolojik değişikliklerdir. Periferik havayollarında oluşan bu yapısal değişiklikler, havayolu direncinde artışa neden olarak, hava akım kısıtlılığını arttırmaktadır.

Periferik havayolarında meydana gelen bu peribronşiyal inflamasyon, bronşiyol ve alveoller arası bağlantıları da hasarlandırır.Bunun sonucunda periferik havayollarını açık tutmaya yarayan destek dokunun kaybı ile erken respiratuvar kollaps gelişir.Bu durum aynı zamanda amfizemin şiddetini de gösterir (46).

2.1.6.3. Akciğer parankimi

KOAH'da akciğer parankiminde meydana gelen patolojik değişiklikler, alveol duvar harabiyeti ve amfizemdir.Destrüksiyona karşı, parankim fibrozisi gelişmez.Amfizemin anatomik tanımı ilk kez 1985'te, 'aşırı fibrozis olmaksızın terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının ve alveol duvarlarının kalıcı ve anormal genişlemesi' şeklinde yapılmıştı.Ancak bazı çalışmalarda, bir kısım amfizemli hastaların alveol duvarlarında

kollajen doku artışı ve aktif fibrozis tespit edilmiştir. Destrüktif proçes amfizematöz değişiklikler başlamadan önce de mikroskobik olarak belirlenebilir (47,48).

Patolojik olarak anatomik lokalizasyona göre 4 temel amfizem tipi vardır:

a) Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrlobüler) amfizem

Sentrasiner amfizem, asinüsün merkezi ve respiratuvar bronşiyollerle sınırlı, fokal bir alanda destrüksiyon gelişmesidir.Özellikle uzun süre sigara içenlerde ve pnömokonyozda görülen amfizem tipidir.Üst loblarda ve alt lobun superior bölgelerinde gelişir.

b) Panasiner amfizem

Panasiner amfizem, asinüsteki tüm alveollerin haraplandığı türdür ve daha çok akciğerlerin alt loblarında görülür.Bu tür amfizem, AAT eksikliğinde görülen ve erken yaşta sigaraya başlayan hastalarda gelişen amfizem türüdür.

c) Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral veya lokalize amfizem)

Distal asiner amfizem, asinüsün proksimal kısımları sağlam kalırken, periferik bölgelerinde alveol duvarlarının hasarlanması sonucu gelişen amfizem türüdür.Daha çok subplevral bölgede görüldüğünden, apikal bül oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bülün rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

d) Düzensiz amfizem (irreguler amfizem)

Herhangi bir nedenle hasar gören akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem türüdür.Bu tür amfizem dokusuna eşlik eden lezyon, sıklıkla küçük nodüler nedbelerdir (örneğin tüberküloz veya infarkta bağlı).

2.1.6.4.Pulmoner vasküler değişiklikler

KOAH'ta küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstrüksiyonuna bağlı olarak, hastalığın ilerleyen evrelerinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir.Bu durum intimal hiperplazi ve daha sonra gelişen düz kas hipertrofisi/hiperplazisini içeren yapısal değişiklikler ile sonuçlanır (49).

2.1.7.Patogenez

2.1.7.1.Kronik inflamasyon

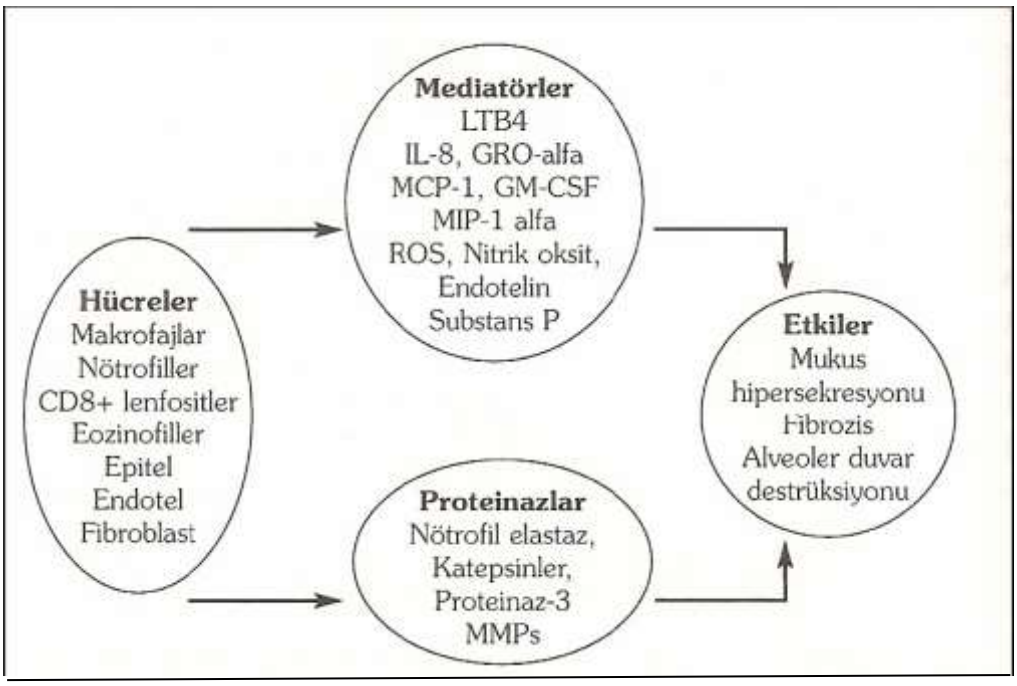
KOAH'a neden olan zararlı gaz ve partiküllerin inhalasyonu, akciğerde kronik inflamasyona yol açar, doku harabiyetini hızlandırır, savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar.Patogenezde, kronik inflamasyon çok önemli bir rol oynar.KOAH'ta

meydana gelen patolojik değişiklikler (santral havayolları, periferik havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda) kronik inflamasyonla ilgilidir (41).

Kronik sigara dumanına maruziyet sonucu, akciğerin terminal havayollarına inflamatuvar hücreler göç eder.Bu inflamatuvar hücrelerden, ekstraselüler matriksi (ECM) parçalayan elastolitik proteazlar salınır ve ECM'de hasar ortaya çıkar. ECM'in elastik lif ve diğer komponentlerinde inefektif bir onarım görülmektedir.

KOAH'lı olmayan sigara içicilerinde de inflamasyon ortaya çıkmaktadır.Ancak sigara içen ve KOAH'lı olmayanlar ile sigara içen ve KOAH'ı olan hastalardaki, inflamasyon arasındaki fark net olarak ortaya konulamamıştır.Sigara içen ve KOAH'ı olan hastalardaki abartılı kronik inflamasyonun şiddetlenmesine, genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler gibi kişisel faktörler ile oksidatif stres katkıda bulunur.Havayollarındaki kronik inflamasyonun, KOAH'da gözlenen akciğer fonksiyonlarındaki hızlı düşüşe doğrudan katkıda bulunduğu düşünülmektedir.Makrofajlar, nötrofiller ve CD8+ T lenfositlerin miktarının hasarlı parankimal dokuda ve BAL sıvısında arttığı gözlenmiştir (50,51).

KOAH'taki birçok inflamatuvar hücrenin arasında belirgin bir etkileşim vardır.Bu durum şekil 2 'de özetlenmiştir.



Şekil 2.KOAH 'ta hücresel mekanizmalar

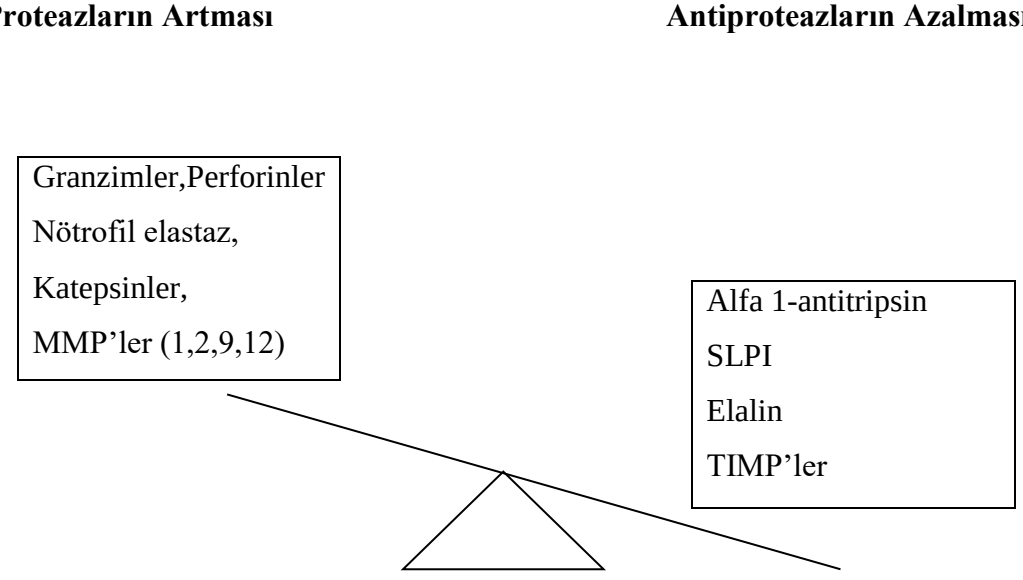
2.1.7.2.Proteaz- antiproteaz dengesizliği

Alveol duvarının harabiyeti ve ECM yıkımına yol açan proteazlar ile akciğer dokusunu koruyan proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizlik sonucu amfizem gelişir.Bu dengesizliğe yol açan, proteazların üretimindeki veya aktivitelerindeki artışa karşılık antiproteazların inaktive olmaları ya da üretimlerinin azalmasıdır (52*).*

KOAH'da bronş, bronşiyol ve alveol duvarında biriken, matriks hasarından sorumlu olduğuna inanılan inflamatuvar hücrelerden çeşitli mediyatör ve proteazlar serbestleşmektedir ve bunlar serin proteinazlar, MMP'lar, sistein proteinazlar olarak 3 ana sınıfta değerlendirilir (53).Bu proteazlar, elastik dokuları yıkar, salgı bezlerini uyararak mukoid tipte salgı oluşumuna ve subepitelyal elastik ve kollajen liflerin hasarlanmasına yol açar. Ayrıca IgA ve IgG'nin yıkımına neden olarak solunum yollarının humoral savunmasını bozar, fibronektinin ve C3 yıkımına sebep olarak opsonizasyonu güçleştirir.

Nötrofillerden salgılanan nötrofil elastaz(NE), katepsin G ve proteinaz-3(Serin proteazlar), makrofajlardan salgılanan, katepsin -B, katepsin -L, katepsin -S ve 26 üyeli enzim ailesinden oluşan MMP'lar, elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının bütün ana kompenentlerini yıkabilme özelliklerine sahiptirler.

NE'ın endogen inhibitörü olan AAT, α-2 makroglobülin, MMP'nin doku inhibitörleri (TIMP), sekretuar lökoproteaz inhibitörler (SLPI), Cyctatin -C gibi endojen antiproteazlar ise biraz önce bahsedilen artmış proteaz aktivitesini inhibe ederler (Şekil 3) (54).



Şekil 3: KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesi bozukluğu (55).

2.1.7.3.Oksidan- antioksidan dengesizliği

Oksidan maddeler, vücudumuzdaki protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli moleküllerle reaksiyona girerek, ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne neden olurlar.Ayrıca alfa -1 antitripsin, SLPI gibi antiproteazları da inaktive ederler.

Sigaranın gaz fraksiyonunda süperoksitler(O_2^-),epoksitler, peroksitler (H_2O_2), nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit(NO_2), peroksinitrit ($ONOO^-$) ve peroksinitratlar vardır.Sigara içmek, oksidan-antioksidan dengesinde bir shift, bozulma oluşturur ve bu shift hem akciğerlerde hem bütün vücutta sistemik olarak gelişir.Sigara içenlerde fagositer hücreler (makrofaj, nötrofil) sayıca artmıştır ve ROS (reaktif oksijen ürünleri)oluştururlar.Bununla birlikte sigara, antioksidanları tüketir, askorbat ve vitamin E konsantrasyonları sigara içenlerde azalır (56,57).

Sigara dumanı maruziyeti ile oluşan oksidatif stres, oksidan-antioksidan dengesizlği ile sonuçlanır.Sigara dumanı, havayollarındaki oksidan maruziyetini arttırır ve direkt sigara dumanı ile hem de inflamatuvar hücreler aracılığı ile antioksidan savunmasını azaltır, akciğerde hücrelerin hasarlanmasına yol açar.Sigaradan dolayı oluşmuş KOAH, sigaranın bırakılmasıyla geri dönmez ve hatta ilerleyebilir.Bunun neden böyle olduğu tam olarak bilinmiyor.Sigarayı bırakmakla hava yollarındaki artmış oksidatif stres elimine olmuyor, birikmiş partiküllerin oksidan oluşturmaya devam ettiği düşünülüyor (58-60).

Sonuçta, oksidanlar, proteazlar, inflamatuvar hücreler ve çeşitli mediyatörlerle tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve koruyucu tamir mekanizmaları olan antiproteaz ve antioksidan dengesinin bozulması, KOAH gelişimine yol açar.

2.1.8 KOAH fizyopatolojisi

KOAH, sigara gibi zararlı gaz ve partiküllere karşı, akciğerlerde gelişen (havayolları, parankim, pulmoner damarlar ve kaslar gibi organ ve sistemlerin etkilendiği) kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Solunum yollarında, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akım kısıtlanması vardır ve akciğerlerdeki değişiklikler ilerleyicidir (Şekil 4) (61).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı fizyopatolojik olarak tanımlandığında,

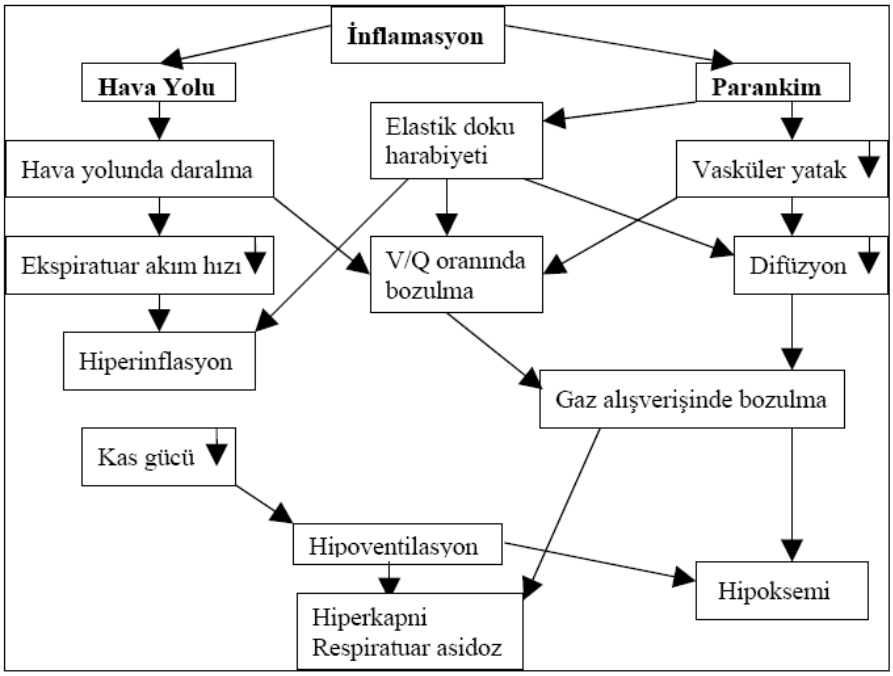
1.KOAH, daha çok küçük hava yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ile birlikte elastik recoil gücündeki azalmadan kaynaklanan ekspiratuvar itici basınçta azalma,

2.Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliğinin yol açtığı arteriyel hipoksemi ve ileri evre KOAH olgularında gelişen hiperkapni,

3.Solunum mekaniğindeki değişikliklere ek olarak, çizgili kas gücündeki azalmalara bağlı egzersiz performansında azalma,

4.Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması, yüksek hacimlarda solunumu sürdüren KOAH hastalarında hiperinflasyona (aşırı havalanma) neden olur.Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (PEEP) artmasına ve inspiratuvar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına neden olarak inspiratvuar solunum kas yorgunluğu gelişir ve kas gücünde azalma,

5.Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik recoil basıncı ve difüzyonda azalma ile karakterize kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (62).



Şekil 4. KOAH'da fizyopatolojik değişimler

KOAH'ta ilk patolojik değişiklikler periferik havayollarında başlar.Doku biyopsilerinde değişiklikler saptanan olguların fonksiyonel bulguları çoğu kez normaldir.

Periferik havayollarında darlık oluştuğunda, havayolu direncinde (Raw) artış beklenir (63).

Ancak sigara içenlerde erken dönem havayolu değişikliklerini göstermekte, havayolu direnci yetersiz kalmaktadır.Bu dönemde henüz maksimum ekspiratuvar akımlar azalmamıştır ya da gelişen azalmayı basit spirometrik testlerle göstermek mümkün olmamaktadır.

Havayolu darlığından bahsedebilmek ve KOAH tanısı koyabilmek için postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ olması yeterlidir.

KOAH hastalarındaki fizyopatolojik değişiklikler birkaç başlıkta incelenebilir:

1.Solunum yolu fonksiyon değişiklikleri,

2.Akciğer volumlerinde ve kompliansta meydana gelen değişiklikler,

3.Gaz değişimi anormallikleri ve arter kan gazları,

4.Akciğer sirkülasyonundaki değişiklikler,

5.Kardiyak ve böbrek fonksiyon değişiklikleri,

6.Solunum kas fonksiyonları ve solunum pompası aktivite değişiklikleri,

7.Egzersiz kapasitesine etkileri,

8.Solunum kontrolündeki değişiklikler,

9.Uyku patolojileri.

2.1.8.1.Akciğerlerde solunum yolu fonksiyon değişiklikleri

Küçük havayollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve luminal eksudasyonun yaygınlığı, FEV_1 ve FEV_1/FVC oranındaki azalma, hızlanmış FEV_1 azalması ile ilişkilidir (1). KOAH olgularının çoğunda erken dönemde fonksiyonel vital kapasite (FVC) korunmuştur. Akım–volum halkasında FVC'nin %50'sinden sonraki akımlarda konveksite oluşur. Obstrüksiyon arttıkça akım volum halkasındaki maksimum ekspiratuvar (FVC'nin ilk %25'indeki) akım hızı (MEF %75, FEF %75, PEF%75) azalmaya başlar.Bu dönemde genellikle inspiratuvar akımların korunduğu izlenir.

Akciğer parankiminde elastik ve kollajen lif yıkımının arttığı ve bu nedenle havayolu açıklığının korunamadığı ileri evre KOAH hastalarında FEF 25'deki akımlar azalır ve FEF 25'ten sonra bu değerin yaklaşık yarısına inerek bir plato çizer.Bu dönemde aşırı artan rezidual volum (RV) nedeniyle akım volum halkası sola doğru yer değiştirir, inspiratuvar akımlar kısıtlanabilir.

2.1.8.2.KOAH olgularında volumler ve kompliyans değişikliği

Yaygın hava akımı kısıtlılığının olduğu KOAH olgularında akciğerlerdeki gaz hacmi artmıştır.Gaz dilüsyon teknikleri ile yapılan ölçümlerde solunum yolları ile iştirakli volumler ölçülmektedir ve KOAH'lılarda bu volumlerin artmış olduğu gözlenir.Pletismografik yöntemle yapılan ölçümlerde solunum yolları ile minimum ilişkide olan ve solunum yolları ile ilişkili tüm akciğer volumleri ölçülür.KOAH'lı hastalarda volumlerin (TLC, RV, FVC) arttığı

saptanır.Akciğer volumlerdeki bu artış genellikle akciğer grafilerindeki aşırı havalanma bulguları ile uyumludur (64).

Fonksiyonel rezidual kapasitenin (FRC) artışı, RV artışı ve vital kapasite (VC)'nin azalması ile birliktedir.Ağır astım atağı vakalarından farklı olarak KOAH olgularında statik kompliyans artmıştır.Statik kompliyans, birim basınç (P) değişikliğine karşılık meydana gelen volum (V) değişikliğidir.KOAH hastaları yüksek volumlerde solumak zorunda kaldıklarından, sık ve yüzeysel soluyarak ventilasyonu devam ettirirler.

Solunum yollarındaki ödem, inflamasyon, bronkospazm ve bronş duvarındaki fibröz doku artışı, periferik solunum yollarında direnç artışına sebep olurken, elastik liflerde yıkım alveol duvarında itici basınç etkisinin azalmasına sebep olur.Bu yüzden solunum yolları distal ve periferik havayolları seviyesinde kapanır.İnspirasyon sırasında en uzun boyuna ulaşan elastik lifler solunum yollarının erken kapanması neticesinde, ekspiryum erken sonlandığından ekspiryumun sonunda en kısa boylarına erişemez ve ekspiryum sonunda alveollerde hala pozitif basınç vardır.Bu basınca 'ekspiryum sonu pozitif intrinsik basınç' denir (PEEP=oto PEEP).Bir sonraki solunum esnasında inspiratuvar kasların, elastik lifleri inspiryum boyunca uzatmak, oto-PEEP'i yenmek, göğüs kafesi elastik direncini ve solunum yolu direncini yenmek için daha güçlü kontraksiyon oluşturması gerekmektedir.

2.1.8.3.Akcigerlerde gaz değişim anormallikleri

Sağlıklı erişkinlerde, bazen ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dağılımının uygunsuz olduğu bilinmektedir. Yaygın havayolu obstrüksiyonu ile karakterize KOAH'lılarda bu dengesizlik daha belirgin hale gelmektedir ve bu V/Q dengesizliği, solunum mekaniklerinde değişiklik, pulmoner hiperinflasyon, hızlı yüzeyel solunum şekli sonucunda gaz alış verişinde bozulma ve solunum yetmezliği gelişir.Gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır (65).

Hafif KOAH olgularında perfüzyon dağılımındaki uygunsuzluğu göstermek için perfüzyon sintigrafisi yardımcı olabilir.KOAH olgularında zayıf ventile eden alanlarla eşleşen perfüzyon defektleri izlenir.Alveoler ventilasyondaki anormallik ve pulmoner damar yatağındaki azalma, V/Q dengesizliğini daha da arttırır (66).

KOAH olgularında, hipokseminin en önemli nedeninin V/Q dengesizliği olduğu bilinmektedir.Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$)'nı normal sınırlarda tutabilmek

için dakika ventilasyonunun yüksek olması gerekir.Bu durum ise solunum iş yükünün artmasına neden olur.

2.1.8.4.Akciğer sirkülasyonunda değişiklikler

Hafif ve orta KOAH olgularında obstrüksiyon ve kan akımındaki bozulma, ventilasyon ve perfüzyonun birlikte bozulmasına neden olurken, şiddetli KOAH olgularında bu V/Q uyumsuzluğu daha da belirgindir.KOAH olgularında ventilasyonun azaldığı alveollerde perfüzyon belirgin şekilde artmış olarak sürerken (VA/Q azaldığı üniteler, şanta benzer etki) aynı olguda farklı alanlarda ventilasyonun belirgin olarak arttığı alveollerde perfüzyon çok azalmıştır (VA/Q arttığı üniteler, ölü boşluk ventilasyonu).Bu tip olgularda, VA/Q= 0 olduğu, şant alanları da izlenebilir.Bu olgular genellikle amfizem kompenentinin belirgin olduğu olgulardır (62).

Akciğerlerde kronik inflamasyon bronş-bronşiyollerde olduğu gibi damar yatağında da yeniden yapılanmaya, intimada fibrozise yol açar.Bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin sonucunda pulmoner arter basıncı yükselir (67,68).Pulmoner arter endotelinde prostosiklinin (PGI_2) azalmasıyla inflamasyona bağlı olarak adezyon moleküllerinin ortaya çıkışı trombüs oluşumunu kolaylaştırır.

Yaşlı, ortopneik ve efor kapasitesi kısıtlı KOAH olgularında mikroemboliler de damar yatağının daralmasına yol açar.

2.1.8.5.Kardiyak ve böbrek fonksiyon değişiklikleri, ödem

Pulmoner arterlerdeki değişiklikler özellikle sağ kalp fonksiyonlarını etkiler. Triküspit kapak fonksiyon kusuru ilk bulgulardan biridir.

Hipoksemi, hiperkarbi, asidoz ve elektrolit dengesizlikleri kalp kasının irritabilitesini arttırır. Taşikardi, taşiaritmi, ventriküler flatter ve fibrilasyon diyastol süresini kısaltarak koroner arter dolumunu engelleyebilir.İleri KOAH olgularında, bu tür etkilerin tümü sigaranın yol açtığı sistemik damar degişikliklerine de bağlı olarak sağ ve sol kalp yetersizliğine sebep olabilmektedir.

Birçok KOAH olgusunda sağ ve sol kalp yetmezliğinden bağımsız olarak ödem gelişir. Hipoksemi ve hiperkapni, plazma renin aktivitesini arttırarak tubuluslarda Na^+ atılımını azaltır.Plazma renin seviyesinde, anjiotensin II, aldesteron ve atriyal natriüretik peptit artışı ile kendini gösteren sekonder hiperaldesteronizm de ödem gelişiminde rol oynar.İnflamasyonun

yol açtığı endotelin-1 artışı da böbrek kan akımını azaltarak ödem oluşumunu arttırabilir (69,70).

2.1.8.6.KOAH'ta solunum kas fonksiyonları

KOAH'ta akciğerlerin aşırı havalanmasının sebep olduğu değişiklikler sonucu diyafram batına doğru yer değiştirir, düzleşir. Göğüs kafesinin ön-arka çapı genişlemiştir.KOAH, ekspiratuar hava akım kısıtlanması ile seyretmesine rağmen, solunum kasları açısından temel sorun inspirasyon kaslarındadır.Gereken gücü oluşturmada ilk olarak inspiratuvar kaslarda yetersizlik görülmeye başlar.Ayrıca KOAH'lı hastaların VKI ve yağsız vücut kitlesi (FFM) azalmıştır.Genellikle hastalar zayıflar ve bu genel kas kütlesi azalması solunum kaslarındaki zayıflama ile birliktedir.

2.1.8.7.KOAH'ta egzersiz kapasitesi ve fiziksel aktivite

KOAH'ta gelişen expiratuvar akım kısıtlılığı, egzersizde dinamik hiperinflasyon gelişmesine ve nefes darlığına yol açar.Nefes darlığı da hem kondüsyon kaybına, hem de fizik aktivitenin azamasına neden olur (71).

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastalarda düşük fiziksel aktivitenin yaygın olduğu, hastalığın evresi ilerledikçe fiziksel aktivite yetersizliğinin arttığı ve fiziksel aktivitenin, FEV_1 deki azalma hızı, sistemik inflamasyon, KOAH nedenli ölümler, yaşam kalitesi ve alevlenmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.Kronik sorunları olan yetişkinlerde olduğu gibi, KOAH'lılarda da sağlığın ve kas gücünün korunması için haftanın en az beş günü, günde en az otuz dakika süre ile yürüyüş gibi orta yoğunlukta fiziksel aktivite önerilmektedir (72,73).

2.1.8.8.KOAH olgularında solunum merkezinin kontrolü

KOAH olgularında stabil dönemde, yetersiz gaz değişimi ve artmış ölü boşluk ventilasyonu nedeniyle, normal ya da hafif artmış dakika ventilasyonu izlenir.KOAH'lı hastaların genellikle dakika ventilasyonunu sabit tutabilmek için solunum frekansı artmıştır.Bu durum hiperinflasyonu daha da arttırır ve hasta yüksek volumlerde solumak zorunda kalır.Obstrüksiyonun şiddeti ile de ilişkili olarak solunum dürtüsü artar, solunum yetmezliğinde maksimum seviyeye çıkar.Hiperkapnik solunum yetersizliğinde kan beyin bariyerinde CO_2 artar.CO_2 arttığı oranda da, artan H^+ solunum merkezinin aktivitesini arttırır (74,75).

2.1.8.9.KOAH uyku ilişkisi

KOAH'lı kişilerde uykuda önemli değişiklikler izlenmektedir.Özellikle hızlı göz hareketlerinin olmadığı uykunun (Non-REM) derin uyku fazlarında ve hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) döneminde soluk volumü azalır, oksijen saturasyonu (SaO_2) sağlıklı erişkinlerden daha fazla düşer.Eğer apne-hipopne görülürse, uykuda V/Q dengesizliğinin daha artacağı unutulmamalı ve uyku apne tedavisi gece oksijen tedavisi ile birlikte yapılmalıdır.Gece boyunca süren desatürasyonlar hipoksik pulmoner vazokontrüksiyona yol açarak, pulmoner arter basıncını (PAB) yükseltir ve sağ kalp yetersizliğine neden olur (76).

2.1.9.KOAH'ta klinik

2.1.9.1.Semptomlar

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam ve efor dispnesidir. Risk faktörleri varsa (özellikle sigara), bu semptomlar KOAH'ı düşündürmelidir.Nefes darlığı hariç, diğer semptomların başlamasından tanı konulana kadar genelde çok uzun bir zaman aralığı bulunur.Çünkü hastalar öksürük ve balgam çıkarma gibi başlangıç semptomlarını sigaranın veya mesleksel/çevresel toz-duman maruziyetinin bir sonucu olarak değerlendirip, önemsememektedirler (77,78).

Eğer amfizem komponenti ön planda ise dispne, tek semptomdur.Akut ataklara bağlı olarak dispne derecesinde ani artışlar olabilir.Pulmoner emboli veya pnömotoraks gibi komplikasyonlar da dispneyi artırabilir (79,80).Dispne gelişiminden, hava yollarındaki bronkokonstrüksiyon, dinamik hiperenflasyon nedeniyle solunum pompa etkinliğinin kaybolması, destrüksiyona bağlı olarak pulmoner kapiller yatağın azalması ve psikolojik etkenler sorumludur.

Dispneye genellikle öksürük eşlik eder, sabahları daha belirgin ve kronik olup prodüktif karakterdedir.Hastaların yaklaşık % 75 'inde öksürük dispneden önce görülür ya da dispne ile birlikte başlar.Eşlik eden bir diğer önemli semptom ise balgamdır.Stabil dönemde, balgam mukoid karakterde olup beyaz renklidir.Balgam miktarında artış veya sarı-yeşil renk değişikliği varsa, infeksiyona işaret eder.Ayrıca eozinofil birikimi ve myeloperoksidaz enzimi de balgamda sarı-yeşil renge yol açabilir.

Normal sağlıklı yetişkinlerde 24 saatte 100 ml oluşan balgam farkında olmadan yutulur.Bu yüzden hastanın farkına vardığı balgam, patolojik olarak kabul edilmelidir.Bazen hastalarda

hemoptizi ve göğüs ağrısı yakınması şikayetlere eşlik edebilir. Özellikle atak esnasında balgamla birlikte hemoptizi de görülebilir.

Göğüs ağrısı, genellikle KOAH'lı olgularda gelişen bir komplikasyon nedeni ile görülür. Pnömotoraks veya pulmoner emboli en sık karşılaşılan nedenler olmakla birlikte, gastroözofajiyal reflü (GÖR) ya da peptik ulcusa da bağlı olabilir.Sigara içimi ve teofilin alt özofagus sfinkterinin basıncını azaltarak reflüye yol açabilir (81).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde iştahsızlık, yorgunluk ve kilo kaybı yaygın görülen problemlerdir.Kilo kaybı kötü prognozu gösterir.Yine ileri evrelerinde gelişen fiziksel aktivite kısıtlılığı da hareketsizlik, sosyal izolasyon ve psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde etkili olmaktadır.Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat eksikliğine, hiperkarbi ise kognitif bozukluklara yol açar (82,83).

2.1.9.2.Fizik Muayene

İleri evre KOAH'lılarda, fizik muayenede inspeksiyonla, santral veya periferik siyanoz ve fıçı göğüs görülebilir, göğsün ön-arka çapı artmıştır.Hiperkarbi nedeniyle periferik venöz dolgunluk izlenebilir.Hastalar nefes darlığından dolayı kesik kesik konuşurlar, oturarak ve öne doğru eğilerek solumaya çalışırlar.Ekspiriumda büzük dudak solunumu yaparlar, inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarı içeri doğru çekilir, buna Hoover belirtisi denir.Ciddi hiperinflasyonda perküsyonla timpanizm sesi alınır.Oskültasyon KOAH hastalarında çok yararlı bilgiler verir, solunum seslerinin azalması amfizem için güvenilir bir bulgudur.Zorlu ekspirium süresi KOAH'lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir.Ronküs KOAH hastalarında çok sık saptanan bir muayene bulgusudur.Erken raller, sekresyon varlığına ve küçük hava yollarının erken açılmasına bağlıdır (79).

KOAH hastalarının kardiyak muayenesinde, sinüzal taşikardi ve aritmi saptanabilir.Sağ ventriküler galo, ikinci sesin (S2) şiddetlenmesi, pulmoner ve triküspit kapak yetersizliğine ait üfürümler duyulabilir.

2.1.10.KOAH'ta solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testi, KOAH'ın tanısında, ağırlık derecesinin saptanmasında, tedaviye yanıtın izlenmesinde, prognoz ve etiyolojinin saptanmasında en sık kullanılan, tekrarlanabilir, objektif, noninvaziv ve kolay ulaşılabilir bir laboratuvar yöntemidir (84).

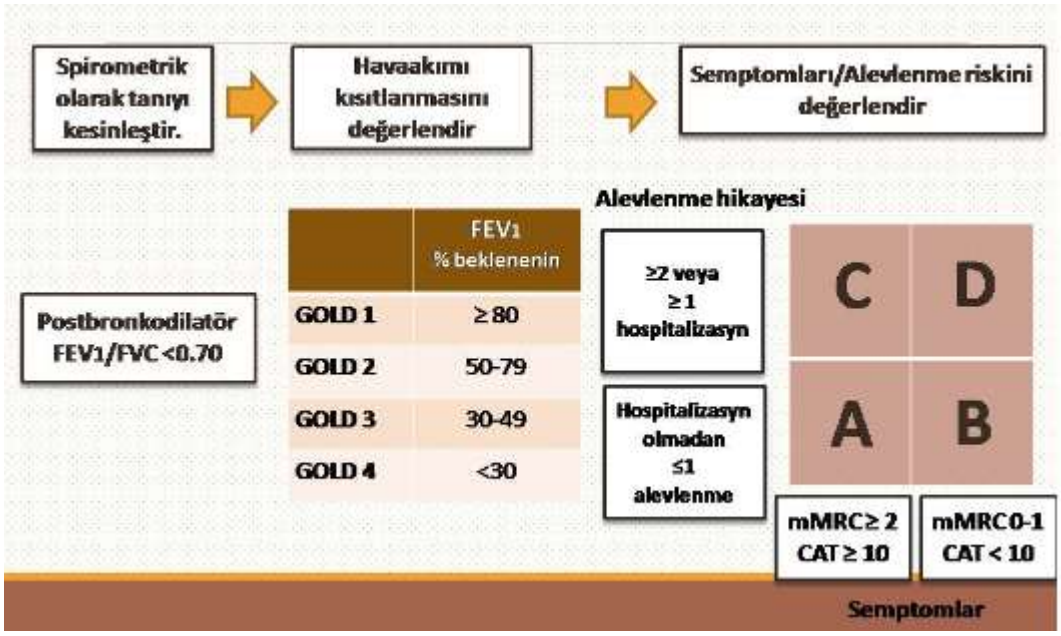
KOAH'ta spirometre ile saptanan en önemli değişiklik ekspiratuvar akım kısıtlanmasıdır.Ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanma, zorlu vital kapasite manevrası ile ortaya çıkarılabilir.

KOAH tanısı koymada spirometrik tetkikler çok önemlidir.Havayolu obstrüksiyonunun, spirometre ile gösterilmesi gerekir.KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometre ile kanıtlanması konusunda ortak görüş mevcuttur.Tablo 5'te GOLD 2017 rehberinde tanımlanan KOAH'ın spirometrik evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo 5:GOLD 2017 rehberinde tanımlanan spirometrik derecelendirme

$FEV_1/FVC<\%70$olan hastalarda		
GOLD 1:	HAFİF	$FEV_{1\geq}$ %80 beklenenin
GOLD 2:	ORTA	$\%50 \leq FEV_{1<}$ %79 beklenenin
GOLD 3:	AĞIR	$\%30\leq FEV1_{<}$ %49 beklenenin
GOLD 4:	ÇOK AĞIR	$FEV1_{<}$ %30 beklenenin

GOLD 2017 rehberine göre KOAH şiddeti birleşik değerlendirme tablosunda, semptomlar, nefes darlığı, spirometrik derecelendirme, atak gelişme riski birlikte değerlendirilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5.KOAH şiddeti birleşik değerlendirme tablosu (1).

ABCD gruplarını belirleyebilmek için, hastanın semptomları ve alevlenme öyküsü dikkate alınmaktadır.Spirometri, hasta semptomları ve alevlenme öyküsü ile birlikte tanı, prognoz ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde halen kullanılmaktadır.Yeni değerlendirme şemasında havayolu kısıtlılığının belirlenebilmesi için spirometri yapılmalıdır.Ayrıca dispne (mMRC) veya semptom değerlendirmesi (CAT) de yapılmalıdır.

FEV_1, mortalite, hastaneye yatış gibi önemli klinik verilerin öngörülmesinde veya nonfarmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde önemli bir parametredir.Ancak bireyselleştirilmiş hasta bazında değerlendirilecek olursa, FEV_1 hassaslığını yitirmekte ve bazı tedavi kararlarını etkilemekte sınırlı kalmaktadır.Bu yüzden tek başına, tüm tedavi seçeneklerini belirlemek için kullanılamamaktadır.Hastaneye yatış sırasında veya acil servis/kliniklerde spirometri yerine, revize edilmiş ABCD şeması ile tedavi planı oluşturulabilir.Bu yaklaşım, KOAH tedavisinde semptomlar ve alevlenme risklerini dikkate almaktadır.

2.1.11.KOAH'ta akut atak

2.1.11.1.KOAH akut atak tanımı

KOAH alevlenmesi, hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde, ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanır.Nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam çıkarma semptomlarındaki akut değişikliklerdir (85).

KOAH atakta, havayolu inflamasyonunda ve mukus üretiminde artış, havalanma artışı gibi komplike olaylar gelişir.Bu değişiklikler atağın anahtar semptomu olan dispnede artışa, balgam volum ve renginde değişikliğe, pürülansında artmaya, öksürükte şiddetlenmeye, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmaya yol açar.Yani akut ve epizodik bir kötüleşme durumu söz konusudur (1).

KOAH hastalarında yaygın komorbidite görüldüğü için, atak tablosunun akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, pulmoner emboli veya pnömoni gibi diğer klinik durumlardan ayırt edilmesi gerekir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, KOAH'ın şiddeti arttıkça atak sıklığı da artmaktadır.Bakteriyel ve viral infeksiyonların atak gelişiminde önemli katkısı vardır. Tablo 6 'da KOAH atak nedenleri belirtilmiştir.

Tablo 6:KOAH atak nedenleri

Primer nedenler	**Sekonder nedenler**
Trakeobronşiyal enfeksiyonlar Hava kirliliği	Pnömoni Pnömotoraks Pulmoner emboli Göğüs travması/kot fraktürleri Uygun olmayan oksijen tedavisi Sedatif, narkotik ve beta bloker ilaçların aşırı dozda kullanılması Sağ ve sol kalp yetmezliği/aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs) Beslenme bozukluğu Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs)

KOAH hastalarında her yıl yaklaşık 1-4 kadar akut alevlenme görülür.Ciddi alevlenme ile başvuran hastaların %78'inde bakteri ya da virüs infeksiyonu kanıtı saptanır.Bununla birlikte pek çok hastada alevlenmeyi açıklayacak özgül bir neden bulunamamaktadır (86,87).

Akut KOAH atağında hastalığın ağırlığı, önceki ataklarında hastanın durumu, semptomları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemelerine göre değerlendirilir.

Hafif atak, hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışkın olduğu ortamda karşıladığı, sadece kısa etkili bronkodilatör (SABA) ile tedavinin yeterli olduğu ataktır.

Orta şiddette atak, hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu, tedavide SABA+ antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid (KS) gerektiren ataktır.

Şiddetli atak, hasta ve yakınının, hastalıktaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastanede tedavisini gerektiren, akut solunum yetmezliği ile ilişkili olabilen atak olarak tanımlanmıştır (88).

Hafif ve orta ataklar, genellikle nefes darlığı, öksürük ve balgamda artışla sınırlı kalır.Bu hastaların tedavileri hastane dışında yapılabilir.Ağır KOAH'lılarda ortaya çıkan ataklar ise acil veya yoğun bakım tedavisini gerektirecek kadar şiddetli olup, akut solunum yetmezliğine yol açabilir.Ataklar, hem sağkalımı hem de hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir.Atakların

tekrarlamasına yol açan risk faktörlerinden en önemlisi, altta yatan hastalığın şiddetidir. Stabil dönemde de, fazla nefes darlığı olan hastalarda, FEV_1'i düşük olgularda, atak sıklığı ve hastaneye yatış sıklığı daha fazla bulunmuştur.Atak sıklığını artıran diğer faktörler ise, ileri yaş ve kronik aşırı mukus hipersekresyonu, eşlik eden hastalıklardır.Yapılan çalışmalar kardiyak komorbiditenin KOAH hastalarında mortalitenin en iyi göstergelerinden biri olduğunu ortaya çıkarmıştır.

2.1.11.2.KOAH atak fizyopatolojisi

KOAH atağa neden olan bakteriyel ve viral infeksiyonların, patogenez üzerindeki etkileri henüz tam anlaşılamamıştır.Sigara içmek, havayollarının savunma mekanizmalarını bozar, siliyalı epitel tabakasını hasarlandırır, mukusun viskozitesini arttırır ve mukosiliyer klirensi azaltır.Bu patolojiler alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyonuna sebep olur.

Bakteriler, mukus tabakasına ve bronş epitel hücrelerine yapışarak salgıladıkları ürünler ile aşırı mukus üretimini uyarırlar, siliyaların vuru sıklığı azalır, epitelyum hücreleri hasarlanır ve immün efektör hücre fonksiyonunu bozarlar.Ayrıca bakteriyel proteazlar lokal immünglobulinleri de parçalar. Bakterilerin etkilerine sekonder olarak, başta nötrofiller olmak üzere pek çok inflamatuvar hücre bu bölgede toplanır.Nötrofillerden salınan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri, epitel tabakasındaki hasarı daha da artırırlar (89,90).

KOAH ataktaki hipokseminin en önemli nedeni V/Q dengesizliğidir.Hastanın hava yolu direncini ve dinamik hiperinflasyonu yenmek için solunum iş yükü artar, dolayısıyla solunum kas yetersizliği gelişir.Hastada ağır solunum yetmezliği yoksa, hipoventilasyon gelişmediyse, V/Q dengesizliği aynı zamanda hiperkarbinin de önemli bir nedenidir.Ataktaki hastalarda, dakika ventilasyonu artmış olmasına rağmen hiperkarbi tespit edilmesinin nedeni, solunum kas yorgunluğu ve akut solunum yetmezliği ile açıklanmaktadır.

Alveolo arteriyel oksijen gradienti (P (A-a) O_2), gaz alışverişi hakkında bize bilgi veren önemli bir parametredir.Bu oran, V/Q dengesizliğinde artar, fakat alveoler hipoventilasyonda değişmez.$PaCO_2$ ise direkt olarak alveoler hipoventilasyon ile ilişkilidir.Respiratuvar asidoz, solunum yetmezliği ile gelen ataklarda önemli bir prognostik faktördür.Asidoz seviyesine bakılarak, hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından değerlendirilmesi ve yakın takibi gerekir.

2.1.11.3.KOAH atağının değerlendirilmesi

Akut atakla gelen bir KOAH hastasının ilk değerlendirmesinde, atağın şiddeti belirlenmeli ve hangi şartlarda tedavi edileceğine karar verilmelidir.Atak şiddetinin değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken, detaylı bir öykü ile hastanın ataktan önceki stabil döneminin özelliklerinin öğrenilmesidir.Öksürüğün karakteri, balgam miktarı ve rengi, nefes darlığı, günlük aktivite kısıtlanması atağın ağırlığının belirlenmesinde yardımcı olur.Fizik muayenede, hava akım kısıtlanmasına ve pulmoner hiperinflasyona ait, ayrıca kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlı bulgular saptanabilir.Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, göğüs duvarının paradoksal hareketi, siyanozda kötüleşme, hemodinamide bozulma, kor pulmonale bulguları hastalığın şiddetini gösteren muayene bulgularıdır.

2.1.11.4.KOAH atak tedavisi

KOAH atakla gelen bir hastada, kliniği, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojisi ile değerlendirilerek şiddeti ve hangi şartlarda tedavi edilmesi gerektiğine karar verilmelidir.KOAH alevlenmelerinde, oksijen tedavisinin amacı yeterli oksijenasyonun (PaO_2>60 mmHg veya SpO_2 %90) sağlanmasıdır.Oksijen tedavisi verilen hastalarda, $PaCO_2$ ve pH düzeyleri için arteryel kan gazlarının yakından takibi gerekmektedir.

Hastaneye yatan KOAH akut alevlenmelerinde öncelikle kısa etkili bronkodilatörler (kısa etkili beta 2 agonistler ve kısa etkili antikolinerjikler) kullanılır.Yeni GOLD raporunda, bu hastalarda hospitalizasyon sırasında, ölçülü doz inhaler (ÖDİ+spacer) ile kısa etkili bronkodilatör kullanımı önerilmektedir.Hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatörlerin dozu ve/veya sıklığı arttırılır.Doz arttırılan hastalar, tedavi sırasında yan etkiler açısından yakından izlenmelidir.İstediğimiz klinik düzelmenin sağlandığı ve anlamlı yan etkinin ortaya çıkmadığı doz hedeflenmelidir.

Stabil KOAH'lılarda kılavuzlar bir LABA+LAMA ile kombinasyon tedavisinin, alevlenmeleri monoterapiye veya İKS+LABA'ya göre azalttığını belirtmektedir (1).Alevlenmelerde kombine kullanımın daha etkili olduğuna ilişkin yeterli kanıt yoktur.Uygulama teknikleri arasında etkinlik karşılaştırıldığında ara hazne ile birlikte kullanılan yüksek doz ölçülü inhaler ile nebülize form arasında etkinlik benzer bulunmuştur.Ağır alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumdaki hastalarda, nebülize form tercih edilmelidir (91).Hastaneye ve yoğun bakım ünitesine yatış kriterleri tablo 7 ve 8'de belirtilmektedir.

Tablo 7:**KOAH alevlenmesinde hastaneye yatış kriterleri**

- Yüksek riskli ek hastalıkların varlığı (pnömoni, kardiyak aritmi, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, böbrek veya karaciğer yetmezliği)
- Ayakta yapılan tedaviye yetersiz semptomatik yanıt
- Dispnede belirgin artış
- Semptomlar nedeniyle yemek yiyememe ve uyuyamama, fiziksel aktivitede kısıtlılık
- Hipoksemide kötüleşme
- Hiperkarbide kötüleşme
- Mental durum değişikliği
- Hastanın kendine bakmada yetersizlik (ev desteği yokluğu)
- Tanıda kuşku

Tablo 8:**KOAH alevlenmesinde yoğun bakım ünitesine yatırma kriterleri**

- Acil tedaviye yanıt alınamayan ciddi dispne
- Konfüzyon, letarji, koma
- Solunum kas yetmezliği (paradoksal diyafram hareketi)
- NIMV'a rağmen ciddi/artan respiratuvar asidoz
- Persistan veya artan hipoksi

Detaylı bir öykü ile hastanın ataktan önceki stabil dönem durumu öğrenilmelidir.Atağın şiddeti değerlendirilerek tedavisinin evde mi, hastaneye yatırılarak serviste mi yoksa yoğun bakımda mı yapılacağına karar verilmelidir.

KOAH akut alevlenmeleri hafif ise, hastalar evde takip ve tedavi edilebilir.Tedavinin ikinci gününün sonunda semptom ve bulgularında önemli bir düzelme olmayan hastanın hastaneye sevki gerekir.KOAH atakta, hastada bakteriyel infeksiyon klinik bulgusu varsa (ateş, pürülan balgam ve prokalsitonin gibi enfeksiyonun diğer belirteçlerinde artma) antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (92,93).İnfeksiyona neden olan patojenler çoğu zaman belirlenemediği için

ampirik antibiyotik tedavisi başlanır.Seçilebilecek antibiyotikler ampisilin, amoksisilin, koamoksilav, tetrasiklin ve makrolidlerdir.Sık atak geçiren şiddetli KOAH hastalarında gram negatif mikroorganizmalar, S. Aureus ve dirençli H. İnfluenza ve S. Pneumoniae enfeksiyon etkeni olabilir.Bu hastalar, hastanede yatırılarak tedavi edilmeli ve ikinci/ üçüncü kuşak sefalosporinler veya kinolonlar gibi daha geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır.İdeal olanı ampirik tedavi için lokal antibiyotik direnç özelliklerinin dikkate alınmasıdır.Bakteri alevlenmelerinde balgamda artan aktif nötrofil sayısı, alevlenmenin antibiyotikle tedavisi sonrasında düşmektedir (94,95).

5-7 gün olarak önerilen antibiyotik tedavisinin hangi yoldan (oral ya da IV) verileceği, hastanın yutma kabiliyetine ve antibiyotiğin farmakokinetiğine göre kararlaştırılır (96).

Oral kortikosteroidler KOAH ataklarında çok yaygın kullanılır.Hafif ve orta şiddette ataklarda inhale kortikosteroid (İKS) dozunu artırmak çoğu zaman yeterli olurken,şiddetli ataklarda oral kortikosteroidler kullanılabilir.Sistemik steroid kullanılması ile ilgili kontrollü çalışmalarda, sistemik steroid kullanımı, FEV_1'de ve semptomlarda daha hızlı düzelme, hastanede kalış süresinde kısalma, erken relapsı önlemede, oksijenasyonu artırmada ve tedavi başarısızlığını önlemede daha etkin bulunmuştur (97-99).

Orta-ağır ataklarda, hastane tedavisinde, basamaklı bir yaklaşım izlenmelidir.KOAH atakta, genellikle değişen derecelerde hipoksemi olduğundan, tedavinin en önemli kısmı oksijen tedavisidir.İlk olarak kontrollü bir şekilde oksijen inhalasyonuna başlanmalıdır.Sabit bir oksijen verebilmek için, Venturi maskesi tercih edilmelidir, çünkü nazal kanülle sabit bir FIO_2 değeri sağlanamamaktadır.Oksijen inhalasyonuna başlandıktan hemen sonra bronkodilatör tedaviye başlanmalıdır. β_2 agonist dozu artırılır ve her 1,5-2 saatte ölçülü doz inhaler ile 6-8 puff veya bir doz β_2 agonist nebul uygulanır.İpratropium bromür dozu artırılarak, ÖDİ ile her 3-4 saatte 6-8 puff veya her 4-8 saatte bir doz nebül uygulanır.Ayrıca serum düzeyi 8-12 mcg/ml olacak şekilde IV teofilin tedavisi uygulanır.Yükleme dozu için 5-6 mg/kg'dan minimum 20 dakikada verilir.Daha önce teofilin kullanımı söz konusu ise yükleme dozu yapılmadan idame doza geçilir, 0,5 mg/kg/saat'den hesaplanarak uygulanır.Teofilin klirensini etkileyecek bir durum olduğunda doz ayarlaması yapmak gerekir.

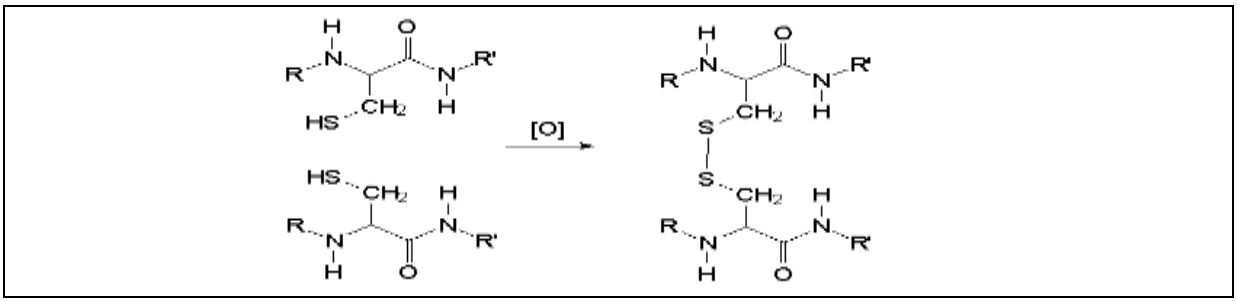
Ağır atakta oral veya IV olarak 0,5-1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon (veya eşdeğeri) başlanmalıdır, 7-10 gün kadar devam edilebilir.Bunların dışında beslenme kontrol edilerek sıvı dengesi ayarlanır.Gerekirse mukolitik ilaçlar kullanılabilir.İmmobil, polisitemik ve dehidrate hastalarda profilaktik heparin de tedaviye eklenmelidir (100).

Hayatı tehdit eden ataklarda, YBÜ'de takip edilen hastalarda, yukarıda anlatılan tedavilere ek olarak eğer hastada koma, kardiyak veya solunumsal arrest yoksa NIMV uygulanır.Yoğun bakıma alınma kriterleri tablo 8'de verilmiştir.Koma, kardiyak veya solunumsal arrest varsa, endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanır.

2.2.TİYOL(-SH)/DİSÜLFİT(-S-S) DENGESİ

Tiyoller, merkaptanlar olarak da bilinen, karbon atomuna (C) bağlı, sülfhidril (-SH) grubu bulunan, vücuttaki herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşmasını önlemede kritik öneme sahip organik bileşiklerdir.Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşturur.

Oksidatif stres serbest radikal veya reaktif oksijen ürünlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu, hücresel ve moleküler fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanmaktadır.Oksidatif stres koşullarında, reaktif oksijen ürünlerinin bulunduğu ortamda, tiyollerdeki sistein rezidüleri, oksidasyon reaksiyonuna girerek, disülfit bağı (SS)şeklini alırlar. Disülfit bağı kovalan bir bağdır. Bu şekikllenmiş disülfit bağları tekrar tiyol gruplarına redükte olabilir.Böylece dinamik tiyol-disülfit homeostazı sürdürülür ve bu denge yaşamsal bir öneme sahiptir (101,102).Disülfür oluşum tepkimesi şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6:Disülfür oluşum tepkimesi

Dinamik tiyol-disülfit homeostazı, detoksifikasyon, antioksidan korunma, apopitozis, sinyal iletimi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve selüler sinyal mekanizmalarında rol oynar.Oksidatif stresle bu denge disülfit lehine kayar, vücudun ana antioksidan tamponları olan tiyoller serumda azalır.

Tiyoller, reaktif oksijen ürünlerinin sebep olduğu doku ve hücre hasarlarına karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle reaksiyona girebilirler.Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin tiyol grupları reaktif oksijen ürünlerinin primer hedef noktasıdır ve proteinlerin tiyol gurubunun kaybı, yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalardır.

Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson, alzheimer, multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde anormal tiyol/disülfit denge düzeyleri rol oynamaktadır.

Yaşamsal öneme sahip olan tiyol-disülfit dengesinde, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir.Geliştirdikleri bu tahlil, kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve aynı zamanda opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma tiyol-disülfit homeostazını göstermiştir.Çalışmalarında plazma disülfit seviyeleri degeneratif hastalıklarda(DM, obezite, sigara içimi, pnömoni) yüksek, proliferatif hastalıklarda ise (multiple myelom, mesane kanseri, kolon kanseri, renal kanser) düşük bulunmuştur.Agresif büyüyen tümörlerde en düşük disülfit seviyeleri, yavaş büyüyen tümörlerde subnormal değerler saptanmış (101).

KOAH patogenezinde oksidatif stresin ve oksidan-antioksidan dengesizliğinin rol oynadığı ve oksidatif stres altında da tiyol-disülfit dengesi bozulduğu bilinmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereçler

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Komitesinden onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.Çalışmaya alınan hastalara, çalışmaya katılmadan önce ICH-GCP kılavuzlarına uygun olarak bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır.Çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş olup, 01 Ekim 2016-31 Ekim 2016 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi aciline KOAH atakla başvurarak yatış verilen hastalar dahil edildi.

3.2.Hastalar

Atak nedeniyle acil polikliniğimize başvuran, en az 1 yıl ve daha uzun süredir, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından KOAH tanısı ile (ICD kodu ile J44.0-J44.9) takipli olup yatış verilen 40-80 yaş arası, 25 erkek ve 10 kadın hasta (toplam 35 hasta) çalışmaya alındı.

Dahil edilme kriterleri:

1-40 yaş ve üzeri erkek ya da kadın hastalar,

2-KOAH tanısı konulmuş ve bronkodilatör sonrası FEV1<%60, FEV1/FVC<%70 ile belgelenmiş havayolu obstrüksiyonu olan hastalar, (tanı için son 3 ay içinde ölçülmüş spirometri verileri kullanılabilir

3-Halen sigarayı bırakmış olan ve sigara içme öyküsü>10 paket yıl olan hastalar

4-Öyküsünde biomass maruziyeti olan hastalar

Dışlama kriterleri:

1-Belgelenmiş, güncel astım öyküsü olan hastalar

2-Herhangi bir malignite söz konusu olan hastalar

3-Kistik fibroz öyküsü olan hastalar

4-Klinik olarak anlamlı bronşektazisi olan hastalar

5-Pulmoner rezeksiyon ve torakotomi geçirmiş hastalar

6-Gebe ve emziren kadınlar

7-Halen başka bir çalışmaya katılmakta olan hastalar

3.3.Tanımlar

KOAH tanısı merkezimizde, GOLD, TTD KOAH rehberine göre spirometri ile postbronkodilatör $FEV_1/FVC<\%70$ ve $FEV_1<\%80$ olan hastalara, Göğüs Hastalıkları uzman hekimleri tarafından konulmuştur.

KOAH atak tanısı, yine merkezimizde GOLD rehberine göre, acil poliklinikte göğüs hastalıkları uzmanı ve asistan hekimler tarafından konulmuş olup, Antonisen kriterlerine göre ve akut faz reaktanları sonuçları da dikkate alınarak antibiyotik tedavisi kararı alınmıştır.

3.4.Solunum fonksiyon testleri

Çalışmaya, SFT'leri, hastanede yattıkları dönemde, MIR marka portabl SFT cihazı ile yapılan ya da son 3 ay içinde yapılmış spirometri sonuçları olan hastalar alınmıştır.Ölçüm, hastalar oturur pozisyonda iken, en az 3 kez yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır.Sonuçlar mutlak değerler olarak ve beklenene göre % olarak ifade edilmiştir.

3.5.Laboratuvar bulguları

Çalışmaya alınan hastalardan, yatış yapılan gün veya ertesi sabah rutin hemogram için mor tüpe, biokimya, sedimentasyon ve CRP için, ayrıca atak dönemi tiyol-disülfit bakılması için sarı tüpe (EDTA'lı) kan alındı.Hemogram Colter LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter, USA) ile biokimya numuneleri Beckman au 480 cihazı ile sedimentasyon Eventus cihazı ile, CRP Siemens Bn II cihazı ile çalışıldı.

Ankara Yıldırm Beyazıt Üniversitesi biokimya laboratuvarında, tiyol-disülfitin çalışıldığı numuneler için, Cobas c501 otomatik analizer (Roche marka) kullanıldı.

Ayrıca verebilen hastalardan gram boyama ve nonspesifik balgam kültürü için balgam örneği alındı.

3.6.Akciğer grafisi

Hastaların yatışları yapılmadan önce, acil serviste çekilen posteroanterior (PA) akciğer grafileri değerlendirildi.Belirgin bronşektazisi olan, kitle ya da nodül bulunan, lobektomi ya da pnömonektomi operasyonu geçirmiş olan, belirgin pnömonik infiltrasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Akciğer volum artışı damarlanmada azalma, interkostal mesafe artışı, diafragmalarda düzleşme, hava kisti bulunan hastalar amfizem lehine değerlendirildi.Bazı hastalarda sekel fibrotik değişiklikler izlendi.

3.7.Verilerin kayıt edilmesi

Yatışı yapılan hastalar, yattığı servislerde ziyaret edilerek çalışma hakkında bilgilendirildi.Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların hastalık anamnezleri, sigara ve meslek öyküleri, kullandıkları cihaz bilgileri, iletişim bilgileri alınarak, gönüllü onam formu imzalatıldı.Hastaların mevcut tedavilerinde değişiklik yapılmadı.

Taburculuk sonrası, yaklaşık 6-8 hafta sonra stabil dönemde oldukları telefonla teyit edilen hastalar hastaneye kontrole çağrıldı.Kontrole gelen hastaların fizik muayeneleri yapıldı, hemogram ve CRP için ve ayrıca stabil dönem tiyol-disülfit bakılması için kan örnekleri alındı.

Hem atak döneminde hem stabil dönemde tiyol-disülfit için alınan kanlar, hızlı bir şekilde biokimya laboratuvarına ulaştırılarak, 4000 devirde yaklaşık 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve serum ayrıştırıldı.Serum örnekleri -80° C de saklandı. Hastaların hastanemiz kayıt sistemindeki laboratuvar sonuçları ve mikrobiyoloji üreme verileri elde edildi.

Hastalarımızla yaş ve cinsiyet açısından örtüşen, ancak KOAH ve komorbiditesi olmayan 34 sağlıklı gönüllü ile görüşülerek çalışmadan bahsedildi.Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı kontrol grubuna SFT yapıldı ve biokimya tüpüne tiyol-disülfit için kan örneği alınarak, aynı şekilde -80°C de donduruldu.

3.8.Etik kurul onayı

Çalışmaya**,** Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan 11.10.2016. tarih ve 2016/57 nolu kararı ile onay alınmıştır.

3.9.İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı.Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Kategorik parametrelerin verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı.Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız örnekler (Independent samples) t testi kullanıldı.Grup içi karşılaştırmalarda eşlenik örnekler (Paired samples) t testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Cinsiyet açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (X^2=3,325; p=0,068>0.05). Gönüllü grupta olanların 17'si (%50,0) kadın, 17'si (%50,0) erkek, hasta grupta olanların 10'unun (%28,6) kadın, 25'i (%71,4) erkek olduğu görülmektedir.

Meslek açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=5,595; p=0,018<0.05). Gönüllü grubun 13'ünün (%56,5) ev hanımı, 10'unun (%43,5) çalışan, hasta grubun ise 9'unun (%25,7) ev hanımı, 26'sının (%74,3) çalışan olduğu görülmektedir.

Sigara kullanımı açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=10,454; p=0,005<0.05). Gönüllü grupta olanların 18'i (%52,9) hiç sigara kullanmamış, 12'si (%35,3) bırakmış, 4'ünün (%11,8) halen kullanıyor, hasta grupta olanların ise 6'sının (%17,1) hiç sigara kullanmamış, 18'i (%51,4) bırakmış, 11'i (%31,4) halen kullanıyor olduğu görülmektedir (Tablo 9).

Tablo 9.Sosyo-demografik özellikler (Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test)

		Gönüllü (n=34)		**Hasta (n=35)**		**P**
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	Kadın	17	50,0	10	28,6	X^2=3,325 p=0,068
	Erkek	17	50,0	25	71,4	
Meslek	Ev hanımı	13	56,5	9	25,7	**X^2=5,595 p=0,018**
	Çalışan	10	43,5	26	74,3	
Sigara kullanımı	Hiç sigara kullanmamış	18	52,9	6	17,1	**X^2=10,454 p=0,005**
	Bırakmış	12	35,3	18	51,4	
	Halen kullanıyor	4	11,8	11	31,4	

Hastaların sigara (paket-yıl) ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (t=-3.800; p=0.000<0,05).Hastaların sigara (paket-yıl) ortalamaları (55,860), gönüllülerin sigara (paket-yıl) ortalamalarından (30,000) yüksek bulunmuştur.

Yaş, ex smoker yılı açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10.Yaş ve Sigara Bulguları (Bağımsız örnekler t testi)

	Gönüllü (n=34)		**Hasta (n=35)**		**t**	**P**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Yaş	63,000	5,505	64,430	8,211	-0,846	0,398
Sigara (paket- yıl)	30,000	11,015	55,860	25,855	**-3,800**	**0,000**
Ex smoker yılı	17,250	10,627	12,220	9,490	1,356	0,186

Hastaların FEV_1 yüzde ve mutlak değerleri, FVC yüzde ve mutlak değerleri, FEV1/FVC, FEF25-75 ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur. (p<0,05) (Tablo11)

Tablo 11.SFT Bulguları (Bağımsız örnekler t testi)

	Gönüllü (n=34)		Hasta (n=35)		t	P
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
% FEV_1	89,610	17,287	37,440	16,679	12,379	**0,000**
FEV_1lt	2614,380	650,374	994,570	469,069	11,766	**0,000**
%FVC	88,970	17,450	50,350	18,483	8,639	**0,000**
FVC lt	3274,690	838,505	1713,140	620,250	8,716	**0,000**
FEV_1/FVC	79,340	4,916	58,710	16,191	6,918	**0,000**
FEF_{25-75}	79,100	24,898	22,440	17,209	10,692	**0,000**

Biomass açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=8,791; p=0,003<0.05). Gönüllü olanların 34'ünün (%100) biomass maruziyetinin yok; hasta olanların ise 27'sinin (%77,1) yok, 8'inin (%22,9) biomass maruiyetinin var olduğu görülmektedir.

USOT açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=27,359; p=0,000<0.05). Gönüllü grupta olanların 34'ünün (%100) USOT tedavisi almadığı; hasta grupta olanların 15'inin (%42,9) USOT tedavisi kullanmadığı, 20'sinin (%57,1) USOT tedavisi kullandığı görülmektedir.

BİPAP açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=17,062; p=0,000<0.05). Gönüllü olanların 34'ünün (%100) de BİPAP cihazı kullanmadığı; hasta olanların 21'inin (%60,0) BİPAP cihazı kullanmadığı, 14'ünün (%40,0) ise BİPAP ile NIMV tedavisi aldığı görülmektedir (Tablo 12).

Tablo 12.Biomass maruziyeti ve cihaz bilgileri

(Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test)

		Gönüllü (n=34)		Hasta (n=35)		P
		n	%	n	%	
Biomass	Yok	34	100	27	77,1	X^2=8,791 p=0,003
	Var	0	0,0	8	22,9	
USOT	Yok	34	100	15	42,9	X^2=27,359 p=0,000
	Var	0	0,0	20	57,1	
BİPAP	Yok	34	100	21	60,0	X^2=17,062 p=0,000
	Var	0	0,0	14	40,0	

Hastaların KOAH yılı ortalaması (13,230 ± 10,443),sedimentasyon ortalaması ise (43,290 ± 24,238) olarak bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13.KOAH yılı ve sedimentasyon ortalamaları

	n	Ort	Ss	Min.	Max.
KOAH yılı	35	13,230	10,443	1	50
Sedimentasyon	31	43,290	24,238	0	104

Hastaların akciğer grafisi sonuçlarına bakıldığında, 2'si (%5,7) normal, 7'si (%20,0) sağda infiltrasyon, 5'i (%14,3) solda infiltrasyon, 1'i (%2,9) bilateral infiltrasyon, 7'si (%20,0) amfizem, 6'sı (%17,1) sekel fibrotik değişiklik, 7'si (%20,0) hafif bronşektazi olarak saptandı.

Hastaların 20'si (%57,1) balgam verememiş, 15'i (%42,9) balgam vermiştir.Balgam veren hastaların 21'inde (%60,0) üreme yok iken 14'ünde (%40,0) üreme vardı.Üreme olan

hastaların 11'inde (%78,6) normal flora, 1'inde (%7,1) pseudömonas, 1'inde (%7,1) acinetobacter, 1'inde (%7,1) ise aeromonas hydrophila üremişti (Tablo 14).

Tablo 14.Akciğer grafi ve balgam bulguları

		Frekans(n)	**Yüzde (%)**
Akciğer grafi	Normal	2	5,7
	Sağ infiltrasyon	7	20,0
	Sol infiltrasyon	5	14,3
	Bilateral infiltrasyon	1	2,9
	Amfizem	7	20,0
	Sekel fibrotik değişiklik	6	17,1
	Hafif bronşektazi	7	20,0
	Toplam	35	100,0
Balgam	Verememiş	20	57,1
	Vermiş	15	42,9
	Toplam	35	100,0
Balgam üremesi	Yok	21	60,0
	Var	14	40,0
	Toplam	35	100,0
Ne üremiş	Normal Flora	11	78,6
	Pseudomonas	1	7,1
	Acinetobacter	1	7,1
	Aeromonas Hydrophila	1	7,1
	Toplam	14	100,0

Ek hastalık açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=9,675; p=0,002<0.05). Gönüllü olanların 27'sinde (%79,4) ek hastalık yok, 7'sinde (%20,6) ise var, hasta olanların 15'inde (%42,9) ek hastalık yok, 20'sinde (%57,1) ise var olduğu görülmektedir.

HT açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (X^2=3,069; p=0,068>0.05).Gönüllü grubun 27'sinde (%79,4) HT yok, 7'sinde (%20,6) ise var, hasta grupta olanların 21'inde (%60,0) HT yok, 14'ünde (%40,0) ise var olduğu görülmektedir.

DM açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=10,054; p=0,001<0.05). Gönüllü olanların 34'ünde (%100) DM'si yok, hasta olanların 26'sının (%74,3) DM'si yok, 9'unun (%25,7) ise var olduğu görülmektedir.

KKY açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=8,791; p=0,003<0.05). Gönüllü grupta olanların 34'ünün (%100) KKY'si yok, hasta grupta olanların 27'sinde (%77,1) KKY yok, 8'inde (%22,9) var olduğu görülmektedir.

KAH açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur (X^2=12,712; p=0,000<0.05). Gönüllü olanların 34'ünün (%100) KAH'ı yok, hasta olanların 24'ünün (%68,6) KAH'ı yok, 11'inde (%31,4) var olduğu görülmektedir.

HL açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (X^2=4,125; p=0,061>0.05). Gönüllü grupta olanların 34'ünün (%100) HL'si yok, hasta grupta olanların 31'inin (%88,6) HL'si yok, 4'ünün (%11,4) var olduğu görülmektedir.

CVO açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (X^2=0,986; p=0,507>0.05). Gönüllü olanların 34'ünün (%100) CVO'su yok, hasta olanların 34'ünün (%97,1) CVO'su yok, 1'inin (%2,9) var olduğu görülmektedir.

KBH açısından gönüllüler ve hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (X^2=0,986; p=0,507>0.05). Gönüllü grupta olanların 34'ünün (%100) KBH'ı yok, hasta grupta olanların 34'ünün (%97,1) KBH'ı yok, 1'inin (%2,9) var olduğu görülmektedir (Tablo 15).

Tablo 15.Ek Hastalık Bulguları (Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test)

		Gönüllü (n=34)		Hasta (n=35)		P
		n	%	n	%	
Ek Hastalık	Yok	27	79,4	15	42,9	**X^2=9,675 p=0,002**
	Var	7	20,6	20	57,1	
HT	Yok	27	79,4	21	60,0	X^2=3,069 p=0,068
	Var	7	20,6	14	40,0	
DM	Yok	34	100	26	74,3	**X^2=10,054 p=0,001**
	Var	0	0,0	9	25,7	
KKY	Yok	34	100	27	77,1	**X^2=8,791 p=0,003**
	Var	0	0,0	8	22,9	
KAH	Yok	34	100	24	68,6	**X^2=12,712 p=0,000**
	Var	0	0,0	11	31,4	
HL	Yok	34	100	31	88,6	X^2=4,125 p=0,061
	Var	0	0,0	4	11,4	
CVO	Yok	34	100	34	97,1	X^2=0,986 p=0,507
	Var	0	0,0	1	2,9	
KBH	Yok	34	100	34	97,1	X^2=0,986 p=0,507
	Var	0	0,0	1	2,9	

WBC açısından hastaların stabil dönemleriyle atak dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Hastaların atak dönemindeki CRP ortalamaları, hastaların stabil dönemindeki CRP ortalamalarından yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 16).

Tablo 16.KOAH Stabil ve atak dönemindeki hastaların WBC ve CRP ölçümlerinin farkı (Eşlenik örnekler t testi)

	Stabil		**Atak**		**t**	**P**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
WBC	9625,710	3268,778	10831,430	4632,543	-1,609	0,117
CRP	19,463	33,147	66,710	75,126	-3,664	**0,001**

KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki native tiyol, total tiyol, native tiyol/total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Disülfit (-S-S) açısından ise gönüllüler ve KOAH hastalarının stabil dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17.Gönüllü grup ve KOAH stabil dönemindeki hastaların tiyol ve disülfit ölçümlerinin farkı (Bağımsız örnekler t testi)

	Gönüllü (n=34)		**Hasta (n=35)**		**t**	**P**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Native Tiyol	239,685	80,592	303,666	53,014	-3,907	0,000
Total Tiyol	281,927	83,456	343,377	55,940	-3,602	0,001
Disülfit (ss)	21,121	8,458	19,822	4,734	0,790	0,437
Disülfit/Native Tiyol	10,341	8,293	6,661	1,785	2,565	0,016
Disülfit/Total Tiyol	8,042	4,077	5,835	1,365	3,033	0,005
Native Tiyol/Total Tiyol	83,920	8,156	88,327	2,729	-3,028	0,005

KOAH hastalarının atak dönemindeki native tiyol, stabil total tiyol, stabil native tiyol/total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfit (-S-S), disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 18)

Tablo 18.Gönüllü grup ile KOAH hastalarının atak dönemindeki tiyol ve disülfit ölçümleri arasındaki farkı (Bağımsız örnekler t testi)

	Gönüllü (n=34)		**Hasta (n=35)**		**t**	**P**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Native Tiyol	239,685	80,592	291,120	52,290	-3,154	0,003
Total Tiyol	281,927	83,456	325,820	54,752	-2,590	0,013
Disülfit (-S-S)	21,121	8,458	17,350	5,667	2,181	0,034
Disülfit/Native Tiyol	10,341	8,293	6,124	2,163	2,908	0,007
Disülfit/Total Tiyol	8,042	4,077	5,394	1,674	3,547	0,001
Native Tiyol/Total Tiyol	83,920	8,156	89,211	3,349	-3,544	0,001

KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki disülfit (-S-S) ortalamaları, KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfit (ss) ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Native tiyol, total tiyol, disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol/total tiyol açısından KOAH hastalarının stabil ve atak dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19.KOAH hastalarının stabil dönemleriyle atak dönemleri arasındaki tiyol ve disülfit ölçümlerinin farkı (n=35) (Eşlenik örnekler t testi)

	Atak		**Stabil**		**t**	**P**
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Native Tiyol	291,120	52,290	303,666	53,014	-1,126	0,268
Total Tiyol	325,820	54,752	343,377	55,940	-1,496	0,144
Disülfit (-S-S)	17,350	5,667	19,822	4,734	-2,040	**0,049**
Disülfit/Native Tiyol	6,124	2,163	6,661	1,785	-1,127	0,268
Disülfit /Total Tiyol	5,394	1,674	5,835	1,365	-1,213	0,233
Native Tiyol/total Tiyol	89,211	3,349	88,327	2,729	1,216	0,232

KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfit (-S-S) oranı ile KOAH'lı stabil dönemdeki lökosit sayısı arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, değerler arasında %42,8 pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (r=0,428; p=0,010<0,05).

KOAH hastalarının stabil dönemindeki total tiyol ile lökosit sayısı arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, değerler arasında %33,4 pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (r=0,334; p=0,050<0,05).

KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfit (ss) ile KOAH hastalarının stabil dönemindeki CRP değrleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, oranlar arasında %52,4 pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (r=0,524; p=0,001<0,05) (Tablo 20).

Tablo 20.KOAH grubunda korelasyon analizi

		SED	WBC stabil	WBC atak	CRP stabil	CRP atak
KOAH atak native tiyol	**r**	-0,320	-0,037	-0,173	-0,084	-0,234
	p	0,079	0,833	0,321	0,632	0,176
	n	31	35	35	35	35
KOAH atak total tiyol	**r**	-0,307	0,053	-0,162	0,028	-0,241
	p	0,093	0,762	0,352	0,871	0,163
	n	31	35	35	35	35
KOAH atak disülfit (-S-S)	**r**	-0,027	0,428	0,013	0,524	-0,083
	p	0,885	0,010	0,940	0,001	0,634
	n	31	35	35	35	35
KOAH stabil native tiyol	**r**	-0,189	0,314	0,035	-0,004	0,185
	p	0,309	0,066	0,840	0,981	0,288
	n	31	35	35	35	35
KOAH stabil total tiyol	**r**	-0,146	0,334	0,038	0,009	0,132
	p	0,435	0,050	0,830	0,958	0,449
	n	31	35	35	35	35
KOAH stabil disülfit (-S-S)	**r**	0,178	0,220	0,034	0,079	-0,254
	p	0,337	0,204	0,848	0,652	0,142
	n	31	35	35	35	35

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, bir oksidatif stres parametresi olan dinamik tiyol-disülfit dengesi ile KOAH ilişkisini, atak dönemi ile atak dışı stabil KOAH'lı hastaların ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçladık.Tiyol-disülfit dengesi, KOAH'ın stabil ve atak dönemini ayırmada bir parametre olarak kullanılmasında anlamlı olmadığı görülmüştür.İnfektif nedene bağlı KOAH atakta antioksidan sistemlerinin aktif olduğu görülmüştür.Güncel literatür bilgilerimize göre şimdiye kadar bu durum araştırılmamış olup, çalışmamız KOAH'da antioksidanları yeni metodla çalışan ilk öncü rapor durumundadır.

KOAH hastaları ve kontrol grubumuz arasında yaş açısından farklılık saptanmamıştır.Yaş ile thiol/disülfit hemostaz parametreleri arasında belirgin korelasyon mevcuttur (103).Aynı korelasyon sigara içimi için de mevcuttur.Kontrol grubumuz ve KOAH hastaları arasında sigara içimi arasında beklenildiği gibi anlamlı farklılık mevcuttu. Bu durum tartışmada da göz önünde bulundurulacaktır.

Çalışmamızda KOAH hastalarının FEV_1 yüzde ve mutlak değer, FVC yüzde ve mutlak değer, FEV_1/FVC, FEF_{25-75} ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu da 3. basamak üniversite hastanesinde Göğüs Hastalıkları uzmanları tarafından konulan KOAH tanısını doğrulamakta ve beklenildiği üzere KOAH tanısı olmayan sağlıklı gönüllülerin solunum fonksiyonlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şiddeti FEV_1 ile ölçülür.Fakat bu denli heterojenite gösteren bir hastalığı tanımlamada, değerlendirmede ve yönetmede yalnız başına FEV_1'in yetersiz kaldığı saptanmıştır (104).ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinallyto Identify Predictive Surrogate End-points), 3 yıllık bir çalışma olup 4 ana amacı vardır;

1)Klinik olarak KOAH ile ilişkili alt tiplerin tanımlanması

2)Bu alt tiplerin hastalığın ilerleyişini önceden tahmin edebilecek parametrelerin tanımlanması

3)Biyobelirteçlerin ve parametrelerin KOAH alt tiplerini, ataklarını ve hastalığın ilerlemesini önceden tahmin edebilmesi

4)Yeni genetik faktörler ve/veya biyobelirteçlerin tanımlanması, klinik ile ilgili KOAH alt tiplerini ve hastalığın ilerlemesini, ataklarını öngörebilir (105,106).

Bu çalışmada KOAH ve atağının en iyi belirleyicisi FEV_1 değil, daha önce (son 1 yılda) atak geçirme öyküsünün olduğu görülmüştür.Bu faktörlere bakarak, biz sadece akciğer fonksiyonlarını ve semptomları düzeltmeye odaklanmamalı, aynı zamanda alevlenmeleri de önlemeliyiz (104).KOAH atağının önlenmesinde, mortalite ve morbiditeyi de azaltmak için, alevlenmeleri önceden tahmin etmek yeni biyomarkerların ve parametrelerin de hedefi haline gelmiştir.

Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Study) yöntemi kullanılarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın 3.sırada olduğu bildirilmiştir.Ayrıca altmış yaş üzeri ölüme neden olan ilk on hastalık değerlendirildiğinde de KOAH 3. sırada yer almaktadır (107).Ölüme neden olan hastalıklar arasında en üst sıralarda yer alan KOAH için erken tanı ve tedavi çok önemlidir.Günümüzde yeni belirteçler ve parametreler giderek önem kazanmaktadır.Klinikte pratiklik sağlayacak, hekimin işini kolaylaştıracak, iş yükünü azaltacak ve hastalığın kendisi, prognozu ve kronik hastalıkların atakları hakkında bilgi verecek, kısa sürede tahmin yürütülebilecek bir öngörü olarak popülartesini göstermektedir.

Günümüzde yeni parametrelerden tiyol ve disülfit dengesi şimdiye kadar çeşitli hastalıklarda incelenmiştir.Meme kanseri, şizofreni, hipertansiyon, diyabet, migren, ankliozan spondilit, septik artrit, preeklampsi, hiperemezis gravidarum gibi pek çok ayrı klinik dalları ve kronik, dejeneratif ve proliferatif hastalıklarda tiyol disülfit dengesinin yeri incelenmiş ve yine pek çok hastalığın tedaviye cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilirliği bakılmıştır.Tiyol biyokimyası temel ve uygulamalı biyobilimlerde son yıllarda hızla büyüyen bir alan olmasına rağmen 1979 da Ellman'ın -SH gruplarını DTNB kullanarak ölçen bir yöntem geliştirmesinin dışında bu alanda kayda değer bir kolorimetrik ölçüm yöntemi geliştirilememiştir.Geliştirilen yeni yöntemler hızlı, kolay, güvenilir, duyarlı, ucuz, hem manuel hem de tam otomatik olup yüksek doğrusallığa ve tekrarlanabilirliğe sahiptir (101).

Çalışmamızda, KOAH'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında tiyol / disülfit homeostasisi açısından anlamlı farklılıklar bulduk.KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki native tiyol, total tiyol, native tiyol/total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).Bu fark sağlıklı gönüllülerin yaş olarak aynı ortalamalardan alınmış olmasına rağmen, hiç sigara içmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.Bizim çalışmamızda aldığımız KOAH'lı hastalarımızın sağlıklı sigara içen bir kohort ile ayrıca

kıyaslanması ve daha geniş kohortlarla yapılan ileri çalışmalar gerekebilir.Ayrıca, atak periyodunda ve stabil dönemdeki hastalarımızın tiyol donürü olan (örneğin N-acetylcystein) bir ilaç kullanıyor olması da bu sonuca neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki disülfit /native tiyol, disülfit /total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$).Disülfit (-S-S) açısından ise gönüllüler ve KOAH hastalarının stabil dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).Ayrıca, KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki disülfit (SS) ortalamaları, KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfit (SS) ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).Bu sonuç da bize atak döneminde antioksidan sisteminin devreye girdiğini göstermektedir.

Native tiyol, total tiyol, disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol/total tiyol açısından KOAH hastalarının stabil ve atak dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).Yani KOAH atak ve stabil dönemdeki KOAH hastalarımızda antioksidan seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu.Çalışmamızda, KOAH atak etkeni olarak enfektif KOAH atak hastalarını aldık.CRP ve akciğer grafisi ile enfeksiyon belirlediğimiz hastalarda stabil dönem ile arada fark olmaması, ROS sisteminin enfeksiyona bağlı akut atakta etkili olmadığını patogenezde rol oynadığını düşündürmektedir.Ama KOAH'ta atağın progresyon üzerinde en önemli faktör olduğunu bilmekteyiz (ECLIPSE) (105).Ayrıca hastalık progresyonu ile oksidatif denge bozukluğu arasında ilişki beklediğimiz bir sonuçtur.Akut dönemde saptanmayan bu oksidatif kaskat hastanın takibi ile atak sonrası kötüleşmesini sağlayabilir.Uzun süreli takip çalışmaları ile bu bilgiler sağlanacaktır.Ayrıca KOAH atağının diğer nedenleri olan komorbid hastalıklara bağlı atak (örn: KKY'ye bağlı KOAH atak), viral pnömoniye bağlı KOAH atak veya hava kirliliğine bağlı KOAH atak nedenlerine çalışmamızda yer vermedik.Bunlarla ilgili bir popülasyon toplandığında verilerin farklı çıkabileceği unutulmamalıdır.

Oksidatif stres altında, tiyol seviyesi düştükçe disülfit seviyesinin artması beklenir. Ancak çalışmamızın sonuçları bunu desteklemedi.Tiyol-disülfit dengesini oksidatif stres dışında etkileyen birçok faktör vardır ve bu faktörler sonuçları etkilemiş olabilir.Tiyol ve disülfit, plazma kinetik bariyerleri nedeniyle stabil değildir.Kararlı durum konsantrasyonları ve indirgenmiş tiyollere karşı oksitlenmiş oranlar, eş zamanlı süreçlerin birer sonucudur.Tiyollerin ve okside olan konsantrasyonları etkileyen prosesler, tiyol-disülfit

değişim reaksiyonu oranları, ROS ile tiyol oksidasyonu oranları ve muhtemel tamir işlemleri, GSH'nin enzimatik hücre dışı bozulması oranları, plazma kompartmanı, özellikle eritrositler ve endotel hücreleri arasındaki nakil oranları, karaciğer serbest bırakma oranları insan serum albumini, glutatyon gibi tiyol içeren moleküllerin, az miktarda böbrek atılımı ve hücre içi metabolizma oranlarında kullanılması çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilir.Bununla birlikte, işlemle ilgili bazı nicel bilgiler net değildir.

Assai ve ark CRP ile disülfit seviyesinin korele olduğunu göstermiştir (108).Bizim çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak CRP ve lökosit sayıları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.Ayrıca total tiyol ve lökosit sayısı arasında da pozitif korelasyon mevcuttur.Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte disülfit seviyesi daha kolay çalışılabilir bir test haline getirildiğinde atak tanı ve takibinde kullanılabilir.

Yaptığımız çalışmada KOAH kronik bir hastalık olmasına rağmen KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki ve atak dönemlerindeki native tiyol, total tiyol, native tiyol /total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).KOAH hastalarının stabil ve atak dönemlerindeki disülfit/native tiyol, disülfit /total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$).Disülfit (-S-S) açısından ise gönüllüler ve KOAH hastalarının stabil dönemleri arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfid (-S-S) ortalaması, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$).Native tiyol, total tiyol, disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol/total tiyol açısından ise KOAH hastalarının stabil ve atak dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).Bunun nedeninin bizim sağlıklı gönüllü olarak aldığımız grubun arasında heterojen de olsa HT, DM, KAH, KKY, HL, KBH ve CVO gibi komorbid hastalıkların bulunması olabilir.Aynı zamanda sağlıklı gönüllülerin henüz tanı almamış komorbid hastalıklarının da olabileceği göz önüne alınmalıdır.Yaş ortalaması açısından fark bulunmayan KOAH'lı hasta grubunun da henüz tanı almamış ek komorbid hastalıklarının bulunabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır.Tek merkez olmamız nedeni ile hasta sayımız sınırlı idi.Ayrıca gönüllü bulmakta zorluklar yaşamamız nedeni ile hasta grubu ile gönüllü grubu arasında farklılıklar yaşandı.Çalışma prospektif olması nedeni ile vaka sayısı 35 hasta ve 34 gönüllü ile sınırlı idi.KOAH hastalarının stabil ve atak dönemi ile sağlıklı gönüllülerin korelasyonunu netleştirmek için daha geniş kohortlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç

vardır.Ayrıca sağlıklı gönüllülerin de enfeksiyon belirteçleri alınıp, parametre olarak kullandığımız tiyol-disülfit dengesi ile kıyaslanabilirdi.Enfeksiyon belirteci olarak sadece sedimentasyon ve CRP değil, diğer enfeksiyon belirteçleri de kullanılabilirdi.

Sonuç olarak, çalışmamızda tiyol-disülfit dengesi, KOAH'ın stabil ve atak dönemini ayırmada bir parametre olarak kullanılmasında anlamlı olmadığı görülmüştür.İnfektif nedene bağlı KOAH atakta antioksidan sistemlerinin aktif olduğu görülmüştür.KOAH'ın stabil ve atak dönemi için yapılacak daha geniş kohortlu ve çok sayıda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6.ÖZET

AMAÇ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı almış hastaların atak ve stabil dönemlerinde tiyol-disülfit dengesinin araştırılarak, atak belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek.

GEREÇ ve YÖNTEM:01 Ekim 2016-31 Ekim 2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servislerinde KOAH atakla yatarak tedavi alan 35 hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır.Hastaların akciğer grafilerine ve laboratuvar verilerine hastanemiz kayıt sisteminden, spirometri sonuçları olarak da, yattıkları dönemde SFT yaptırılarak ya da son 3 ay içerisinde hastanemiz SFT laboratuarında yapılmış kayıtlarından ulaşıldı.Çalışmaya dahil edilen hastaların tiyol-disülfit için alınan kan örnekleri ile sağlıklı kontrol grubunun kan örnekleri biokimya laboratuarımızda santrifüj edilip -80° C 'de dondurularak, çalışılması için kuru buz içeren muhafazalı kutular içinde Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biokimya Laboratuarına gönderildi.Aynı hasta grubunun atak sonrasında taburculuktan yaklaşık 6-8 hafta sonra, stabil dönemde oldukları bilgisi teyit edilerek kontrole çağrıldı.Hastaların muayeneleri sonrası, tekrar kan örnekleri alındı.Bu şekilde aynı hasta grubunun iki farklı dönemindeki sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırılmış oldu.

BULGULAR:Çalışmamızda KOAH hastalarının FEV_1 yüzde ve mutlak değer, FVC yüzde ve mutlak değer, FEV_1/FVC, FEF_{25-75} ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$).KOAH'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında tiyol / disülfit homeostasisi açısından anlamlı farklılıklar bulduk. KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki native tiyol, total tiyol, native tiyol /total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından yüksek bulunmuştur($p<0,05$).KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki disülfit /native tiyol, disülfit /total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$).Disülfit (-S-S) açısından ise gönüllüler ve KOAH hastalarının stabil dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0,05$).Ayrıca, KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki disülfit (-S-S) ortalamaları, KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfit (-S-S) ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).Bu sonuç da bize atak döneminde antioksidan sisteminin devreye girdiğini göstermektedir.

Native tiyol, total tiyol, disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol/total tiyol açısından KOAH hastalarının stabil ve atak dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).KOAH kronik bir hastalık olmasına rağmen KOAH hastalarının stabil dönemlerindeki ve atak dönemlerindeki native tiyol, total tiyol, native tiyol/total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). KOAH hastalarının stabil ve atak dönemlerindeki disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol ortalamaları, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Disülfit (-S-S) açısından ise gönüllüler ve KOAH hastalarının stabil dönemleri arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), KOAH hastalarının atak dönemindeki disülfit (-S-S) ortalaması, gönüllülerin ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p<0,05$).Native tiyol, total tiyol, disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol/total tiyol açısından ise KOAH hastalarının stabil ve atak dönemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

SONUÇ:Çalışmamızda tiyol-disülfit dengesi, KOAH'ın stabil ve atak dönemini ayırmada bir parametre olarak kullanılmasında anlamlı olmadığı görülmüştür.İnfektif nedene bağlı KOAH atakta antioksidan sistemlerinin aktif olduğu görülmüştür.KOAH'ın stabil ve atak dönemi için yapılacak daha geniş kohortlu ve çok sayıda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7.SUMMARY

Aim: Diagnosed COPD patients have periods of stability and attack.In this study we searched thiol-disülphid balance to find out if a marker can be used to determine the attack period of COPD.

Material and Methods:34 patients included in this study,who were hospitalisated and had treatment od COPD in Medical Science Unıversity Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital in dates between 01 October 2016 to 31 October 2016.34 healty people included as control group.

Patients chest grafi and laboratory datas gathered from record of hospital.Spirometer results obtained from records of last three months or spirometer tests done during hospitalisation. Patients' and control groups' blood samples were centrifugated and frozened at -80° C.Blood samples analysed in Yıldırım Beyazıt Unıversty Faculty of Medicine Ankara Atatürk Education and Research Hospital Clinical Biochemistry Laboratory.

The patients group was called for control 6-8 weeks after discharge.Before calling its confirmed that patients were in the stabil period.After examination blood samples were taken.So that,results of the control group can be compared with the results of the patients of two different periods.

Results:In this study, we have found, COPD patients have lower FEVi %, FEVi It, FVC%, FVC İt, FEV|/FVC, FEF25-75 mean than the control group ($p<0,05$).We found significant differance about thiol-disiilphide homestazis between COPD patients and the healty control group.In COPD patients, when they were in stabil period, their native thiol, total thiol, native thiol/ total thiol ratios were higher than the control group ($p<0,05$).And disiilphide/native thiol, disiilphide/total thiol ratios were lower ($p<0,05$).According to disiilphide(SS),there is no significant differance between stabil COPD patients and the healty control group ($p>0,05$) Also, COPD patients have higher disiilphide values in stabil period tahen they have in the attack period ($p<0,05$).This shows that, in the attack period, antioxidant system moves in. According to native thiol, total thiol, ss/native thiol, ss/total thiol, native thiol/total thiol datas, we didn't find any significant difference between patients in stabil period and in the attack period.

($p>0,05$). Even thought COPD is a chronic disease; both in periods of stability and attack, patients has higher native thiol, total thiol, native thiol/total thiol ratios than healthy control

group. ($p<0,05$) COPD patients, both in stabil and attack period, have lower disiilphide/native thiol, disiilphide/total thiol ratios than healthy control group. ($p<0,05$) According to disulphide (ss), there is no significant difference between healthy control group and the patients in the stabil period. ($p>0,05$)

COPD patients in the attack period have lower disiilphide values than the healthy control group. ($p<0,05$) According to native thiol, total thiol, ss/native thiol, ss/total thiol, native thiol/total thiol datas there is no significant differences between stabil and attack period. ($p>0,05$)

Conclusion: In this study, we found that, thiol -disiilphide homeostazis parameters can not be used as a marker to determine COPDs' stabil and attack periods.

In COPD attacks, which had infection in the etiology, antioxidant system works activly. There is needed further studies with large groups in COPDs'stabil and attack periods.

8.KAYNAKLAR

1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2017 (http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/)

2- Tatlıcıoğlu T.Tanım ve Ayırıcı Tanı. In. Umut S,Erdinç E(eds),Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.2000;1-7.

3- American Thoacic Society Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med 1995;152: 77-120

4- World Health Organization. Global Burden of Disease website.2016. http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease (accessed 12 August 2016)

5- Mannino DM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: definition and epidemiology. Respir Care 2003; 48: 1185-1191.

6- TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011 ve 2012, 2013

7- Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004; 364: 613–20.

8- Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007;370:741-50.
9- Kocabaş A. KOAH 'da doğal gelişim. Umut S.Yıldırım N (eds) Kronik obstrüktif akciğer Hastalığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD kitapları dizisi, 2005; s: 10-27.
10- Hansel TT, Barnes Pj. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. Parthenon Publishing Group, New York 2004 ; 1-19.
11- Busset AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev 1996; 6: 253-258.
12- Lamprect B,McBurnie MA,Vollmer WM,et al.COPD in never smokers:results from the populatıon basedburden of obstructive lung disease study. Chest 2011;139 (4): 752 -63
13- Foreman MG, Campos M, Celedón JC. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. Med Clin North Am 2012;96:699-711.
14- Dockery DW, Speizer FE, Ferris BG. Cumulative and reversible effects of life time smoking on simple tests of lung of lung function in adults. Am Rev Respir Dis 1988:137;286-292)
15- Solak ZA, Başoğlu ÖK, Erdinç E.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olgularında sigarayı bırakma başarısı. Tüberküloz ve Toraks dergisi 2006; 54 (1): 43-50.
16- Tager I B, Munoz A, Rosner B, Weiss ST, Carey V, Speizer FE. Effect of cigarette smoking on the pulmonary function of children adolescents. Am Rev Respir Dis.1985; 131 (5): 752-9.
17- Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi os 2014; (2-d)
18- Dosman JA, Konia J, Cockeraft DW, occcupational Obstructive disorders: Nonspesifik airways obstruction and occupational astma. Med Clin. North Am. 1990; 74: 823-35.
19- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, et al, Cronic obstructive pulmonary disease and employement by indrustry and occupation in the US population: a study of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Emidemiol 2002;156:738-746.
20- Foreman MG, Campos M, Celedón JC. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. Med Clin North Am 2012;96:699-711.

21- Wiedermann HP, Stoller JK. Lung disease due to alfa 1 antitripsin deficienty. Curr Opin Pulm med 1996; 2: 155-160.

22- Burrows B. Differential diagnosis of chronic obstructive Pulmonary Disease Chest 1990; 97 (2).165-985.

23- Vollmer VM. Epidemiology of COPD: Overview and the US perspective. Eur respir J 2003; 22: Supp 43: 1S-3S.

24- Assad NA,Balmes J,Mehta S,Cheema U,Sood A,Choronic obstuctive pulmonary disease secondary to household air pollution.Semin Respir Crit Care Med 2015 ;36 (3): 408-21

25- Orozco-Levi M,Garcia-Aymerich J,Villar J ,Ramirez-Sarmiento A, Anto JM,Gea J, Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease . Eur Respir J2006 ;27 (3): 542-6

26- Grigg J.Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2009;6:564-69.

27- Yin P, Jiang CQ, Cheng KK. Et al. Exposure and risk of COPD among adults in China. The Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet. 2007; 370: 751-757.

28- Ohar J, Fromer L, Donohue JF. Reconsidering sex-based stereotypes of COPD. Prim.Care Respir. J. 2011; 20(4): 370-378

29- DunnGalvin A. Sex and gender differences in COPD: challenging the stereotypes.Prm. Care Respir. J. 2011; 20(4): 378-379

30- De Marco R,Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med 2011 ;183 (7):891-7 .

31- Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India 2012;60:17-21.

32- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factor,prevalence and future trends. Lancet 2007;370:765-73.

33- Tashkın DP, Altose MD, Bileecker ER et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 301-310.

34- .McGeachie MJ, Yates KP,Zhou X ,et al.Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma .N Engl J Med 2016;374(19):1842-52.

35- .Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri."Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. " In Saryal S, Acıcan T (eds). Ankara ,Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; s. 9-20 **.** Ankara ,SB APK Dairesi Yayınları

36- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M. Borge et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis İn Patient with chronic obstructive pulmonary disease from a Random Population Sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 79-83.

37- Mannino DM, Watt G, Hole D. et. al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2006; 27: 627-643.

38- American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.

39- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 381-390.

40- Yorgancıoğlu A. Hava yolu hastalıkları. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds) (Türktaş H(çeviri editörü)). Synopsis of disease of the chest. 3.baskı.Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 627-713

41- Hogg JC,Timens W.The pathology of chronic obstructive pulmonary disease.Annual review of pathulugy 2009 ;4:435-59

42- Saettea, M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS, Siafakas NM (eds). Management of Chronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph, 1998: 92-101.

43- Riise GC. Bronchial brush biopsies: a bronchoscopic method for the study of bronchial epithelial cells and airway inflammation. Eur Respir Rev 1998; 8: 1086– 1088.

44- Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction In; Thurlbeck WM churg AM (Eds). Pathology of the lung 2nd ed. New York: Thiewe Medical Publishers; 1995: pp.129-136.

45- O. Shaynessy TC, Ansoni TW, Barnes, NC, Jeffers PK. Inflamation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchiris: inverse relaitonship of CD8+ T lmyphocytes with FEV1, Am J Respir Crit care Med 1997; 155: 852-857.

46- Calverley P.M.A Pathophsiology and chronic obstructive pulmonary disease. In Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. N.J.Gross,editor. Franklin Scientific Publications , London. 1996: pp .61-80.

47- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, et al. The defination of emphysema: report of a National Hearth and Blood Institute, Division of lung Diseases, Workshop. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 182-185.

48- Nagai A, Thurlbeck WM, Scanning election microscopic observations of emphysema in humans: a descriptive study. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 901-908.

49- Sakao S,Voelkel NF,Tatsumi K.The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. Eur Respir Rev 2014;23 (133):350-5

50- Decramer M, Janssen W,Miravitlis M, chronic obstructive pulmonary disease.Lancet 2012;379:1341-51

51- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. "CD8+ T lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998;157:822–826.

52- Baines PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Moleculer and Cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-688.)

53- Manish K,Neetu P,Sonam R,Sandeep D,Meenakshi B,Anil KC, Genomics of Chronic obstructive pulmonary disease; Curr Genomics 2013 ;204-213

54- Fishman A P. State of art: chronic cor pulmonale. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 775-794.

55- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Editörler: Prof Dr. Sevgi Bartu Saryal, Prof. Dr. Turan Acıcan Ankara 2003

56- Bernard M Fischer,[1,]* Judith A Voynow,[2,]* Andrew J Ghio[3,]*, COPD: balancing oxidants and antioxidants , International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease volume 2015:10

57- Duthie GG, Arthur JR, James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. Am J Clin Nutr. 1991;53(Suppl 4):1061S–1063S

58- Cano M, Thimmalappula R, Fujihara M, et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and age-related macular degeneration. Vision Res. 2010;50(7):652–664.

59- Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. Chest. 2000;117(5 Suppl 1):262S.

60- Louhelainen N, Rytila P, Haahtela T, Kinnula VL, Djukanović R. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation. BMC Pulm Med. 2009;9:25..

61- Global Initiative for chronic obstructive lung disease Global strategy for the diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. US departement of Health and Human service National Institutes of Health, National Health, Lung and Blood Instıtute 2006.

62- Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease .In : Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ,Corrin B (eds), Respiratory Medicine .WB Saunders, Edinburg, 2003 ; 1155-1170.

63- Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (sistemik hastalık olarak KOAH), Solunum 2002; 1: 56-65.

64- Sipahioğlu BM, Yıldırım N, Işlak C ve ark. KOAH olgularında bilgisayarlı akciğer tomografisi ve fonksiyon testleri yardımıyla saptanan amfizem büllerinin hacminin karşılaştırılması. Solunum 1993; 16: 177-187.

65- Elbehairy AF,Ciavaglia CE,Webb KA,et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease.Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance.Am J Respir Crit Care Med2015 ;191 (12):1384-94

66- Rodriguez- Roisin R,Drakulovic M,Rodriguez DA,Roca J,Barbera JA,Wagner PD.Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity.J Apply Physiol 2009; 106 (6): 1902-8

67- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale In COPD: Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 833-852 & 1158-1168

68- Wright JL, Lawson L, Pare PD et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild COPD. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 702-707.

69- Bergofoky EH. Tissue oxgygen delivery and cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 1983; 308: 1092-1094.

70- Gorini M, Spinelli A, Ginanni R et al. Neural respiratory drive and neuromuscular coupling in patient with COPD. Chest 1990; 98: 1179-1186.

71- Casaburi R.Activity promotion:a paradigm shift for Chronic obstructive pulmonary disease therapeutics.Proc Am Thorac Soc 2011;8:334-7

72- Hopkinson NS,Polkey MI.Dose physical inactivity cause chronic obstructive pulmonary disease? Clinical Science 2010;118:565-72

73- Decramer M,Sibille Y,Bush A,et all. The European Unıon conference on chronic respiratory disease:purpose and conclusions.Eur Respir J2011;37 :738-42

74- Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Editörler: Prof Dr. Sevgi Bartu Saryal(2008) ,67.

75- Gorini M, Spinelli A, Ginanni R et al. Neural respiratory drive and neuromuscular coupling in patient with COPD. Chest 1990; 98: 1179-1186.

76- Becker HF, Piper AJ, FlynWE et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 112-118.

77- Erk M. KOAH: Klinik ve Tanısal Yaklaşım. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 693-700.

78- Günen H. KOAH'da klinik bulgular ve tanısal yaklaşım. In Bilgiç H, Karadağ M (eds).Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 83-92.

79- Romagnol, M, Richeldi L, Fabbri LM, Diagnosis. In Barnes P, Drazen J, Zennord S, Thomson N (Eds), Asthma and COPD. Academic Press, Amsterdam, 2002: 447- 455

80- . ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77–120.

81- İrwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. Am J Gastroenteral 2000; 95: 9-14.

82- Rutten EP ,Calverley PM,Casaburi R, et al.Changes in body composition in patiens with chronic obstructive pulmonary disease:do they influence patient-related outcomes?Annals of nutrition&metabolism 2013;63 83): 239-47

83- Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease a systematic review. Thorax 1999; 54: 688-692.

84- Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. BMJ 2003 ; 327 (7416):653-4

85- Celli BR, Vestbo J. The EXACT-Pro: measuring exacerbations of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:287-8

86- Hagedorn SD. Acute exacerbations of COPD. How to evaluate severity and treat the underlying cause. Postgrad Med 1992; 91: 105-112.

87- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections andairway inflammation in chronic obstructive pulmonarydisease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med2006; 173: 1114–1121.

88- Wedzicha JA,Seemungal TA.COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007 ;370 (9589): 786-96

89- Sherk PA, Grossman RF. The chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Clin Chest Med 2000; 21: 705-721.

90- Murphy TM, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1067-1083.

91- Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. Thorax 2006;61:535-44.

92- Vollenweider DJ ,Jarret H,Steurer-Stey CA,Garcia-Aymerich J,Puhan MA.Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.Cochrane Database Syst Rev 2012;12:Cd010257

93- Stockley RA,O'Brien C,Pye A,Hill SL .Relationship of sputum colorto nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000;117 (6):1638-45

94- Jansen HM. Immunological factors in chronic bronchitis. Research and Clinical Forums 1988; 10: 43-47.

95- Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA.Association between airway bacterial load and markersof airway inflammation in patients with stable chronicbronchitis. Am J Med 2000; 109: 288–295.

96- Masterton RG,Burley CJ. Randomised,double- blind study comparing 5 and 7 regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. Int J Antimicrob Agents 2001 ;18 (6):503-12

97- Davies L,Angus RM,Calverley PM.Oral corticosteroids in patients admitted to hospital e exacerbations of chronic onstructive pulmonary disease:a prospective randomised controlled trial. Lancet 1999;354 (9177):456-60

98- Maltais F,Ostinelli J,Bourbeau J,et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic onstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Am J Respir Crit Care Med2002;16585):698-703

99- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH,et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med1999;340 (25):1971-7

100- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Editörler: Prof Dr. Sevgi Bartu Saryal, Prof.Dr. Turan Acıcan Ankara 2003 s:191-216.

101- Erel O, Neselioglu S: A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. Clin Biochem. 2014. DOI. 1234567890

102- Ateş i, Özkayar N, Neselioglu S ,Erel O: Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension

103- Babaoğlu E,Kılıç H,Hezer H,Dağ O.Parlak E,Şentürk A.Karalezli A. Et al. Comparison of thiol/disulphide homeostasis parameters in patients with COPD, asthma and ACOS. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016; 20: 1537-1543).

104- Carolan BJ, Sutherland ER .Clinical phenotypes of choronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. J Allergy Clin Immunol .2013 Mar ;131(3):627-34

105- Vestbo J,Anderson W, Coxson HO, Crim C,Dawber F,Edwars L,et al. Evaluation of COPD longutudinally to identfy predictive surrogate end-points (ECLIPS) .Eur Respir J 2008;31:869-73

106- Ferguson GT,Anzueto A,Fei R ,Emmett A,Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/ salmeterol(250/50 microg) or salmeterol(50 microg) on COPD exacerbations.Respir Med 2008;102:1099-108

107- T.C. Sağlık Bakanlığı Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkinlik Çalışması Hastalık Yükü Final Raporu , Ocak 2005 , Ankara

108- Assası N,Blackhouse G, Campbell K, Hopkıns RB, Levıne M, Rıchter T, Budden A. CADTH Health Technology Assessments Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: A Systematic Review and Economic Analysis Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) CADTH 2015)